Jr. 663

(1)

Der

Milzbrand der Ratten.

Von

Dr. Kurt Müller
Assistent am histologischen Institut in Halle.







BERLIN NW.
FISCHER'S MEDIC. BUCHHANDLUNG,
H. Kornfeld.
1893.



Die verschiedenen Angaben über das Verhalten der Ratten dem Milzbrand gegenüber machten es mir wünschenswert, den Ursachen der so ungleichen Resistenz dieser Species nachzuforschen und zu ermitteln, wie weit etwa durch Vererbung, Nahrung und anderweitige Einwirkungen ihre Widerstandskraft beeinflusst wird. Es musste also zunächst für Beschaffung eines möglichst gleichartigen Tiermaterials Sorge getragen und solches verschiedenartiger Provenienz gänzlich ausgeschlossen werden. Durch meinen Chef, Herrn Prof. Eberth, war ich in die angenehme Lage versetzt, zu meinen Versuchen die zahlreiche Nachkommenschaft von mehr als 300 Tieren verwenden zu können, welche aus der Kreuzung einer weissen und dunkelgrauen wilden Ratte im Laufe von nicht ganz zwei Jahren im histologischen Institut unter stets gleichen äusseren Verhältnissen herangezüchtet war.

Schon der Entdecker des Milzbrandbacillus Davaine experimentierte oft mit Ratten, und zwar, wie aus seinen Schriften hervorgeht, mit wechselndem Erfolg.[1])

Eine weisse Ratte vermochte er trotz zweimaliger Impfung mit Milzbrandblut des Kaninchens nicht zu tödten; eine andere, welche mit 4 ½ Monat altem trockenen Blut geimpft wurde, starb gleichfalls nicht.

Dagegen starb von zwei mit Milzbrandorganen gefütterten Ratten eine. Auch bei Verimpfung von anderem Material müssen ihm öfters Ratten gestorben sein, denn er stellt für die Krankheitsdauer bei den einzelnen Tieren fest, dass

Kaninchen	in	43	St.,
Meerschweinchen	„	38	„
Ratten	„	28	„
Mäuse	„	26	„

starben, und rechnet somit einzelne Ratten zu den allerempfänglichsten Tieren, die es überhaupt giebt.

[1]) L'oeuvres de C. J. Davaine. Paris, J. B. Baillière et fils. 1889.

Was die Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes anbetrifft, so kann derselbe bei Ratten ein ausserordentlich rapider sein, denn eine Ratte und eine Maus hatten von allen seinen Tieren die kürzeste Krankheitsdauer, nämlich nur 17 Stunden.

Nach seinen Versuchen scheint die Schnelligkeit des Todes absolut nicht abzuhängen von der Zahl der im Blut verbreiteten Bakterien. Der Sitz der Erkrankung ist nach ihm nicht die Milz, sondern das Blut. Zum Beweise exstirpierte er 2 Ratten in Chloroformnarkose die Milzen und infizierte sie dann. Zuerst erholten sich die Tiere; doch starben beide, die erste 26 Std., die andere 31 Stunden nach der Infektion. Beide Tiere hatten Bakterien im Blut. Der Tod erfolgte bei der einen Ratte nach ausserordentlich kurzen Krankheitssymptomen. Sie fiel, vorher noch ganz lebhaft, plötzlich um und starb sehr bald.

Durch Ernährung mit milzbrandigen Organstücken scheint es ihm sehr oft gelungen zu sein, Milzbrand zu übertragen.

Ein erhöhtes Interesse gewann der Milzbrand der weissen Ratten erst durch die 1888 erschienene Arbeit Behring's: „Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen den Milzbrand“, weil hier demselben in der Immunitätslehre eine ganz besonders wichtige Stellung eingeräumt wird.

Behring[2]) stellt unter den warmblütigen Tieren, was die Empfänglichkeit für die Infektion mit Milzbrand betrifft, weisse Ratten an die erste Stelle. Alte Tiere sind nach ihm fast absolut immun, und zwar, wie ich ausdrücklich in Rücksicht auf meine eigenen Versuche bemerken möchte, selbst dann, wenn er sie mit dem Mehrfachen des Materials impfte, welches genügte, um grosse Kaninchen in 44, Meerschweinchen in 30, einen ¹/₄ Jahr alten Hund in 70 Stunden zu töten. Es zeigte sich selbst bei diesen Dosen weder an der Impfstelle eine merkliche Reaktion, noch konnte im Allgemeinbefinden der Tiere etwas Abnormes bemerkt werden. Diese Immunität ist seiner Meinung nach durch einen basischen Körper bewirkt, und zwar hält er den Beweis durch folgende experimentell festgestellten Punkte für erbracht:

1) Das Rattenblutserum ist für Milzbrandbacillen kein geeigneter Nährboden;

2) das Rattenblutserum unterscheidet sich von dem Blutserum milzbrandempfänglicher Tiere durch eine beträchtlich höhere Alkalescenz;

3) durch Zusatz von Säure zum Rattenserum wird dasselbe ein vorzüglicher Nährboden für Milzbrandbacillen;

---

[2]) Behring. Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt für klinische Medizin. 1888. No. 38.

4) das Blutserum von solchen Ratten, welche während des Lebens mit Mitteln behandelt wurden, welche die Alkalescenz des Blutes vermindern, gestattet ein üppiges Wachstum von Milzbrand.

Ich wende mich nun zur Besprechung dieser einzelnen Punkte.

ad 1. Was die Entwickelung des Milzbrandbacillus in Rattenblutserum anbetrifft, so stützt sich die Ansicht Behring's auf das Serum von 6 Ratten, deren Blutserum in „hohlen Objektträgern untersucht wurde". Nur in dem Serum einer, „wahrscheinlich jüngeren Ratte", erfolgte eine ganz kümmerliche Entwickelung kurzer Stäbchen, während die übrigen kein Wachstum zeigten. In der späteren Arbeit Behring's, gemeinschaftlich mit Nissen,[3]) bei viel grösseren Versuchsreihen, konstatierte dagegen Behring ausnahmslos Entwickelungshemmung. In den Kontrollversuchen mit Rinderblutserum, Kaninchenblutserum und Bouillon fand ohne Ausnahme reichliche Entwickelung statt.

ad 2. „Dieser Differenz in dem Verhalten Milzbrandbacillen gegenüber entspricht eine ebenso konstant nachweisbare Differenz der Alkalescenz," deren Grad Behring genau bestimmt. Das Blut muss zu diesem Zwecke besonders sorgfältig aufgefangen werden. Sehr geringfügige Anlässe, z. B. schon frühere Blutentziehungen, können es so umgestalten, dass es einen geringeren Alkalescenzwert zeigt.

Das Rattenblutserum darf höchstens 2 bis 3 Tage alt sein; denn allein durch das Stehen kann, wahrscheinlich durch Oxydationsprocesse, Säurebildung erfolgen. Diese Angabe wird in der schon früher angeführten, 2 Jahre später erschienenen Arbeit Behring's und Nissen's insofern modifiziert, als die beiden Autoren dort angeben, dass sogar noch in 8 Tage altem Blut Entwickelungshemmung stattfindet, sofern es an kühlem Orte aufbewahrt wird.

Behring glaubt behaupten zu können, dass das lebende Blut um so eher „sich der krankmachenden Wirkungen der Milzbrandinfektion" wird erwehren können, als das circulierende Blut stets noch höhere Alkalescenz besitzt, als das aus der Ader gelasene.[4])

Ueber das Resultat der zahlreichen Versuche, welche Behring über die Wirkung des mit Säure behandelten Ratten-

[3]) Behring und Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschrift f. Hygiene. VIII.

[4]) Nathan Zuntz, Beiträge zur Physiologie des Blutserums. Diss. Bonn 1868.

blutserums gemacht hat, will er „in anderem Zusammenhange berichten" und teilt nur mit, dass es ohne Schwierigkeiten gelingt, durch Säurebehandlung der lebenden Tiere das nun aus ihnen gewonnene Serum so zu verändern, dass es ein guter Nährboden für Milzbrandbacillen wird.

Leider finden sich über die Anordnung dieser Versuche keine Protokolle und ist mir auch aus den folgenden Arbeiten Behring's nichts über diesen Punkt bekannt.

Nach allen seinen Versuchen endlich glaubt sich Behring berechtigt, anzunehmen, dass der Immunität verleihende Körper eine Base, und zwar jedenfalls eine organische Base ist.

Diese Lehre von der Immunität der Ratten steht zum Teil im Widerspruch mit den früheren Befunden anderer Forscher. Abgesehen von Davaine fand Löffler [5]) von 63 weissen Ratten nur 11 milzbrandunempfänglich. Von den gestorbenen 52 starben:

22	nach	I.	Impfung,
7	„	II.	„
10	„	III.	„
10	„	IV.	„
2	„	V.	„
1	„	VII.	„

Einer der Böcke, welche überlebten, wurde vierzehn Mal vergeblich geimpft.

Schwangerschaft schien die Empfänglichkeit zu erhöhen, zunehmendes Alter sie herabzusetzen; doch war eine Constanz dieser beiden Momente nicht nachweisbar.

Als Impfmaterial dienten Katoffelkulturen, Blut und Organstücke von Mäusen, Meerschweinchen und Ratten, die der Milzbranderkrankung erlegen waren. Ferner wurden Injektionen mit der Spritze ausgeführt, wozu in Wasser verriebene Milzbrandmilz verwendet wurde.

Vorhergegangene Impfungen bedingen keinen Schutz gegen spätere.

Als Krankheitssymptome schildert Löffler verminderte Lebhaftigkeit, Cyanose der Ohren und des Schwanzes, Sträuben der Haare.

Der Sektionsbefund war bei allen Ratten ein constanter; besonders ausgesprochen ist er, wenn das Tier erst längere Zeit nach der Impfung stirbt (14 Tage).

---

[5]) Löffler, Zur Immunitätsfrage, Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. I. 1881.

Das Blut enthält nur wenig Bacillen, die stark geschwollenen, schwarzbraunen Milzen ebenfalls; reichlichere Mengen beherbergten dagegen die Lungen, welche zahlreiche rote Flecke auf blass-rosa-rotem Grunde zeigen. Die Bacillen, mit Methylenblau oder Bismarckbraun gefärbt, bieten einen ganz eigentümlichen Anblick. Ein grosser Teil ist intensiv gefärbt; andere dagegen wenig oder gar nicht; sie sehen blass und gequollen aus. Es sind diese Stäbchen wahrscheinlich im Absterben begriffene. Bei Tieren, welche erst spät sterben, pflegen diese Degenerationen so weit zu gehen, dass man in den noch enorm geschwollenen Milzen nur nach sorgfältigem Suchen in gefärbten Präparaten nur hin und wieder einen blassen gequollenen Bacillus entdecken kann. Sicher gelingt auch dann stets noch der Nachweis in den Lungen; offenbar finden hier die Bacillen die günstigsten Bedingungen zur Erhaltung und Vermehrung.

Was die Immunität von Jungen präventiv geimpfter Mütter betraf, so hatten weder frühere Impfungen der Mutter, noch Impfung während der Schwangerschaft, noch selbsteigenes Ueberstehen mehrerer Impfungen gegen die Infektion mit einer noch mässigen Dosis wirksamen Materials, einen schützenden Einfluss.

Feser [6]) fand, dass fleischfressende Ratten den Milzbrand besser vertrugen, als pflanzenfressende, eine Behauptung, welche Straus [7]) widerlegte, indem er zeigte, dass auch ausschliessliche Fleischfresser milzbrandkrank werden.

Während Behring die von ihm angenommene Immunität der Ratten, wie schon bemerkt, aus der höheren Alkalescenz des Blutes erklärt, haben vor ihm andere Forscher den Grund dieser relativen Immunität in anderen Umständen gesehen.

Metschnikoff [8]) teilte schon 1884 mit, dass die Leucocyten der weissen Ratten, obwohl sie nichts weniger als immun sind, die Milzbrandbacillen leichter einschliessen und unschädlich machen, als die empfänglicher Tiere, z. B. der Meerschweinchen und Kaninchen und hält diese Lehre auch gegen die Anfechtungen seitens de Christmas-Dircking-Holmfeld [9]) fest.

---

[6]) Citiert von Kitt (Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin. 1886. p. 87).

[7]) Straus, Le charbon des animeaux et de l'homme. Paris 1887. Delahaye et Lecrosnier.

[8]) Metschnikoff, Ueber die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virchows Archiv. 1884. Bd. 97.

[9]) v. Christmas-Dircking-Holmfeld. Ueber Immunität und Phagocytose. Fortschritte der Medizin. 1887. No. 13.

Dieser fand bei Injection der Anthraxbacillen eine ausgesprochene Entzündung an der Injektionsstelle (bei jungen, etwas empfänglichen Tieren); diese Entzündung neigte um so mehr zur Eiterbildung, je resistenter die Tiere sich zeigten (alte Ratten). Es scheint ihm deshalb die Eiterung eine heilbringende Reaktion des Organismus zu sein. Da er im Gegensatz zu Metschnikoff nur ausnahmsweise Einschluss der Bacillen in Zellen finden konnte, vielmehr den Zerfall und das Absterben derselben meist extracellular beobachtete, so spricht er dem Eiter die rettende Wirkung zu und sucht dies dadurch zu erweisen, dass er Eiter in Lymphröhrchen bei Bruttemperatur hielt. Hier gingen die Bacillen in 1 bis 3 Tagen zu Grunde, seiner Meinung nach ohne Zuthun der Zellen.[10]) Bei immunen Tieren konnte er ferner durch Aussaatversuche konstatieren, dass ein Uebergang der Bacillen über die Impfstelle hinaus in die Blut- und Säftemasse nicht stattgefunden hatte. Der benutzte Milzbrand stammte zum Teil von einer älteren Cultur aus dem Gesundheitsamte in Berlin, welche in ihrer Wirkung zwar etwas abgeschwächt war, jedoch Kaninchen und weisse Mäuse in ca. 3 Tagen, halberwachsene Ratten in ca. 8 Tagen tödtete, dagegen vermochte sie nicht ausgewachsene Ratten zu tödten. Andererseits wurde ein von einer Kuh stammender Milzbrand benutzt, welcher auch erwachsene Ratten in 3—4 Tagen tötete. Die Impfung geschah subcutan.

Verf. fand nun, dass, je nach der grösseren oder geringeren Empfänglichkeit, zweifellose Verschiedenheiten im Wundverlaufe bestanden. Während bei empfänglichen Mäusen und Kaninchen die Flüssigkeit der Impfstelle klar war, fand er bei Ratten constant Eiter im Wundsekret, dessen Menge stets in Beziehung stand zur Virulenz des eingeführten Materials und zur grösseren oder geringeren Empfänglichkeit des Versuchtieres für das Krankheitsgift. Je älter eine Ratte ist, desto ähnlicher wird das Wundsekret reinem Eiter. Ist jedoch das Milzbrandgift so virulent, dass es alte Ratten tötet, so ist die Eiterbildung weniger ausgesprochen.

Es spielt also die Eiterbildung „keine geringe Rolle in Bezug auf die Frage über die grössere oder geringere Empfänglichkeit der betreffenden Tiere gegen Milzbrand“, besonders deshalb, weil die Bacillen nicht intracellulär liegen, sondern in der freien Eiterflüssigkeit zerfallen und zwar ohne vorher von Eiter-

---

[10]) v. Christmas-Dircking-Holmfeld. Replik auf die kritischen Bemerkungen des Herrn Professor Metschnikoff über den Aufsatz „Immunität und Phagocytose“. Fortschritte der Medizin. 1887. No. 18.

körperchen aufgenommen zu sein, wie man das experimentell nachweisen kann. Vielleicht sterben die Stäbchen aus Sauerstoffmangel ab, oder werden durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte getötet. Wenn Christmas D. Holmfeld letzteren Punkt für weniger wahrscheinlich hält, als den ersten, weil Gelatinekulturen sich viele Monate lebend erhalten können, obwohl hier die Nährflüssigkeit ganz aufgebraucht und erfüllt von Stoffwechselprodukten ist, so möchte ich zu bedenken geben, dass bei der Gelatinekultur doch noch ein anderer Faktor mitspricht, der im Tierkörper fortfällt, nämlich die Sporulation, durch welche wir uns ein Fortleben der Milzbrandbacillen in völlig erschöpftem Nährboden wohl vorstellen können. Vielleicht könnte sogar der Sporulationvorgang chemisch die Stoffwechselprodukte verändern.

Metschnikoff[11]), welcher Holmfeld's negative Befunde auf ungenügende Methodik und seine theoretischen Einwände auf „mangelhafte Kenntnis der betreffenden Litteratur" zurückführt, weist besonders darauf hin, dass nach seinen Experimenten[12]) die Röhrchenversuche nicht beweisend sind, indem bei 37° die Zellen noch längere Zeit lebens- resp. funktionsfähig bleiben können; es kann also selbst in den Röhrchen Phagocytose stattgefunden haben.

Die Befunde Metschnikoffs konnte Hess[13]) bestätigen, welcher in gestorbenen Tieren eine grosse Zahl von Bacillen der Leber und Milz im Innern von Leucocyten eingeschlossen fand.

Er hält die Leucocyten für ausserordentlich bedeutsam zum Zustandekommen der Immunität und stellt geradezu den Satz auf, dass die Zahl der in der Milz intracellulär gefundenen Bacillen in umgekehrtem Verhältnis zur Empfänglichkeit des Tieres für Milzbrand steht.

In den Milzen der grauen Ratten, über deren Empfänglichkeit Hess genauere Angaben nicht macht, fanden sich, trotz oft beträchtlicher Schwellung derselben, nicht selten nur sehr spärlich Bacillen, wie es auch Gaffky und Löffler angeben.

Die Milzschwellung ist jedoch nicht constant.

Leo[14]) hält wie Behring die Immunität der Ratten für eine ausserordentlich grosse. Selbst Fütterungen mit Phloridzin

---

[11]) Metschnikoff, kritische Bemerkungen über den Aufsatz des Herrn J. v. Christmas-Dircking-Holmfeld „Ueber Immunität u. Phagocytose". Fortschritte der Medizin 1887 No. 17.

[12]) Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1887 Heft 7.

[13]) Hess, Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virchow's Archiv 1887 Bd. 109.

[14]) Leo, Beitrag zur Immunitätslehre. Zeitschrift für Hygiene VII. p. 503.

bewirkten keinerlei Aenderung in diesem Verhalten. Die so behandelten Tiere zeigen ebenso, wie die normalen, erst 8 Tage nach der Impfung geringe Krankheitserscheinungen; sie werden zottig, doch bei der Sektion nach 14 Tagen findet sich kein Milzbrand.

Frank[15]) starb von 22 erwachsenen weissen Ratten nur eine. Von fünf jungen, etwa 6 Wochen alten Ratten starben dagegen 3 und zwar alle am dritten Tage. Aber auch die anderen waren nicht völlig refraktär, sondern bekamen sehr ausgesprochene Lokalerscheinungen, welche später jedoch in Heilung übergingen.

Es erkrankten an Milzbrand alle weissen Ratten, die mit Milzbrandsporenfäden dicht über der Schwanzwurzel geimpft waren.

Von der Impfstelle ausgehend, bildet sich entzündliches Oedem, zuweilen von grosser Ausdehnung. Besonders ausgesprochen kann dies bei Rattenböcken werden, wo es sich zuweilen auf das Scrotum ausbreitet und dasselbe bedeutend vergrössert.

Die Sporenfäden stammten zum Teil aus Berlin, zum Teil wurden sie aus Kartoffelkulturen angefertigt, welche von der Leiche eines an Milzbrand gestorbenen Mannes herstammten. Dieser Milzbrand tötete Mäuse in 24 Stunden, Meerschweinchen in weniger als 48. Die Impfwunde war in einigen Fällen durch einen wahrscheinlich nachträglich hineingewucherten Mikroorganismus verunreinigt. Die geimpften Tiere wurden nach 8 und 16 Stunden, nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Tagen mittelst Chloroform getötet.

Da sich einzelne Bakterien schlecht färben, so empfiehlt Fr. das Magentaroth, welches rasch überfärbt. Die Gram'sche Methode vermied er als unzureichend.

Schon nach 8 Stunden findet man in der Umgebung der Impfstelle ein deutliches aber geringes Oedem, sowie kleine Ekchymosen in dem Binde- und Muskelgewebe der nächsten Umgebung. Niemals jedoch konnte Verf. wie Holmfeld Eiterung beobachten. Nach 24 Std. ist das Oedem am stärksten. Sehr zahlreiche freie Milzbrandbacillen liegen neben und zwischen vielen Leukocyten. Nach 24 Stunden beginnt die Vernichtung und das Verschwinden der Bacillen.

Nach 2 Tagen hat sich makroskopisch wenig geändert; die Bacillen liegen noch frei, und nie konnte mit Sicherheit auch nur ein einziger intracellulär gelegener nachgewiesen werden.

---

[15]) Frank, Ueber den Untergang der Milzbrandbacillen im Tierkörper. Centralblatt für Bact. 1888 IV. Nr. 23, 24.

Fast alle aber waren deutlich degenerirt, gekrümmt, gequollen, und nur ungleich färbbar.

Am Rande der Impfwunde findet man auf Schnitten die Bacillen in dichte Haufen zusammengeballt; die am Rande des Haufens gelegenen Bacillen sind nach Innen gekrümmt, gleich als ob sie Schutz suchten und sich ins Innere des Haufens zurückziehen wollten; die Haufen erscheinen deshalb rund begrenzt. Das umliegende, vorher bacillenreiche Gewebe, ist jetzt nekrotisch geworden. Durch diese breite Zone nekrotischen Gewebes sind also diese Milzbrandhaufen abgegrenzt von dem übrigen Gewebe, in dem sich reichlich Leukocyten angesammelt haben.

Nach 3 Tagen ist das Oedem meist ganz geschwunden; Bacillen lassen sich im hohlen Objektträger und Deckglaspräparaten nicht mehr finden, sehr wenige aber in Schnittpräparaten und zwar in den Haufen nekrotischen Gewebes. Nach 5—7 Tagen gelang auch in Schnitten der Nachweis der Milzbrandbacillen nicht mehr.

In den inneren Organen fand Frank ebenso wenig wie Holmfeld, weder in Ausstrichpräparaten noch in Schnittpräparaten Milzbrandbacillen. In Leber und Niere zeigten sich deutliche Veränderungen (beginnende parenchymatöse Degeneration).

Die Milzbrandbacillen gehen im Körper der weissen Ratten sehr rasch zu Grunde, denn Kulturen aus dem Sekrete der Impfstelle in Bouillon wuchsen nur bis zum zweiten Tage an und bildeten Sporen; nur das bis zu 24 Stunden gewonnene Sekret erwies sich als virulent.

Es geht also im Tierkörper der weissen Ratte die Virulenz der Milzbrandbacillen rascher verloren, als ihre Vermehrungsfähigkeit.

Die Immunität der weissen Ratten, die Frank durch seine Versuche für erwiesen hält, glaubt er bedingt besonders durch lokale Einflüsse. In dem straffen Gewebe des Rattenunterhautzellgewebes findet die Ausbreitung der üppig wuchernden Bacillen energischen Widerstand; sie bleiben deshalb an der Impfstelle liegen. Den Leucocyten ist es nun ein Leichtes, „diese in geringem Umfange verbreiteten Bacillen zu umzingeln und in einen dichten Mantel einzuhüllen“. In diesem Einschluss wirken nun im höchsten Grade zerstörend auf Gewebe und Leukocyten einerseits, auf die Bacillen andererseits die Stoffwechselprodukte des Milzbrands. Es werden also im

Körper der weissen Ratte die Milzbrandbacillen durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte zerstört.

Während Frank also durch subcutane Impfung weisse Ratten nur in seltenen Fällen sterben sah, erfolgte der Tod leicht durch Einführung eines Sporenfadens in die Bauchhöhle.[16]) Drei so behandelte weisse Ratten starben, vermuthlich weil bei dem letzten Verfahren die in der Straffheit der Haut bestehenden lokalen Hindernisse fehlten. Zwei dieser Versuche wurden an Tieren der gleichen Abstammung gemacht, wie die waren, welche bei subcutaner Impfung sich als resistent erwiesen hatten.

Auf Grund dieser Versuche hält Frank trotz der gegenteiligen Einwände Metschnikoff's in seiner Arbeit über Le charbon des rats blancs,[17]) welche weiterhin besprochen wird, an seiner Ansicht fest, dass beim Milzbrand der weissen Ratten beim Zustandekommen der Infektion die lokalen Einflüsse von wesentlicher Bedeutung sind.

Lubarsch[18]) blieb von 10 weissen Ratten, die er impfte nur 1 am Leben, 8 davon waren alte Tiere (aus Breslau, Neapel und Zürich); 2 Tiere aus Berlin waren junge. Die aus Breslau stammende Ratte überlebte; alle anderen starben nach 3—6 Tagen. Die Züricher Tiere waren 14 Tage vor der Impfung ausschliesslich mit Fleisch gefüttert. Eine braune Ratte (mus rattus) aus Neapel starb nach 50 Stunden. Graue wilde Ratten dagegen scheinen völlig immun zu sein; in 4 Fällen wuchsen Sporen nicht zu Bacillen aus.

Eine weisse Ratte erlag der Einführung von nur 567 Bacillen.

Zwei Versuche an weissen Ratten sprechen dafür, dass im Körper widerstandsfähiger Tiere Milzbrandbacillen auswachsen und sich vermehren können, um erst später zu Grunde zu gehen, wie es auch Frank fand. Es kann vorkommen, dass durch das Verweilen des Milzbrandbacillus im Rattenkörper dieser so abgeschwächt wird, dass er weder Meerschweinchen noch Mäuse tötet; doch ist diese Abschwächung keinesfalls ein regelmässiges Vorkommnis.

---

[16]) Frank, Ueber den Untergang der Milzbrandbacillen im Körper der weissen Ratten. Centralblatt f. Bact. u. Par. VIII. 1890.

[17]) Metschnikoff, Études sur l'immunité. III. Le charbon des rats blancs. Annales de l'Institut Pasteur. IV. 1890.

[18]) Lubarsch, Ueber die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehungen zur Immunität. Centralblatt f. Bakteriologie VI. 1889.

Bei weissen Ratten ist die lokale Affektion und Leucocytenansammlung bedeutender, als bei völlig empfänglichen; trotzdem aber kann bei weissen Ratten der Tod ohne Verzögerung eintreten, selbst wenn starke Phagocytose vorhanden ist.

Charrin und Roger[19]) fanden, dass Ratten der virulenten Impfung erlagen, mit Ausnahme der Fälle, bei denen die Menge des Impfmaterials nicht mehr als einen Tropfen betrug. Aber auch dem abgeschwächten Milzbrand widerstanden sie nicht, denn sie erlagen 14 Tropfen second. vaccin. Begünstigend für die Entwickelung des Milzbrandes wirkte körperliche Anstrengung.[20]) Weisse Ratten, welche in einer Tretmühle laufen mussten, gingen stets ein, während die anderen überlebten, sowohl bei Impfung mit abgeschwächtem (deuxième vaccin), als mit vollvirulentem Milzbrand.

Lokale Erscheinungen fehlten bei diesen Tieren ganz, während Leber und Milz mit Bacillen vollgepfropft waren. Mit kleinen Stückchen dieser Organe geimpfte Meerschweinchen gingen schnell zu Grunde.

Die Differenzen zwischen den laufenden Ratten und den Controlltieren betreffs der Pathogenese[21]) traten um so mehr hervor, je geringer die Qualität (Virulenz) oder Quantität des verwendeten Virus war.

Einen ganz besonders hohen Grad von Resistenz besassen Ratten, welche Canalis und Morpurgo[22]) untersuchten. Während Hungern andere refraktäre Tiere (Tauben und Hühner) für Milzbrand empfänglicher machte, konnten sie dies an hungernden weissen Ratten nicht bestätigen. Weder bei normalen noch hungernden Tieren entwickelte sich Milzbrand.

Das wechselnde Verhalten der Ratten gegenüber der Milzbrandinfection würde sich nach Behring's Theorie leicht aus dem Umstande[23]) erklären lassen, dass Milzbrandbacillen bei ihrer Entwickelung Säure producieren und zwar um so mehr,

---

[19]) Charrin et Roger, Comptes rendus, 24. jan. 1890. No. 3 p. 35.

[20]) Charrin et Roger, La fatigue et les maladies microbiennes. La semaine méd. 1890. No. 4.

[21]) Charrin et Roger, Contribution à l'étude expérimentale du surmenage, son influence sur l'infection (Archives de phys. norm. et pathol. 1890 No. 2).

[22]) Canalis u. Morpurgo, Fortschritte der Medizin, 1890. No. 18 und 19.

[23]) Behring, Beiträge zur Aetiologie des Milzbrandes (Zeitschrift f. Hygiene VI., 1889).

je virulenter sie sind. Daher könnte virulenter Milzbrand auch leichter die in der Alcalescenz des Blutes liegenden Widerstände überwinden und pathogen werden.

Ohne mich weiter auf eine Kritik nach den Stoffwechselproducten der Milzbrandbacillen einzulassen, möchte ich nur bemerken, dass durch die Untersuchungen Sommaruga's[24]) diese Stütze der Behring'schen Theorie erschüttert ist. Im Gegensatz zu Behring, nach welchem die Milzbrandbacillen Säure producieren, fand Sommaruga, dass alle von ihm untersuchten Bakterienarten bei günstigen Ernährungsverhältnissen keine sauren, sondern alkalische Stoffwechselprodukte bilden.

Nur bei wenigen, darunter beim Milzbrand, tritt bei Verwendung gewisser Nährböden eine geringe Säurebildung auf, welche bei Anwendung anderer Substrate einer Bildung von Alkali weicht. Das wesentliche Prinzip der Vernichtung der Milzbrandbacillen im Rattenkörper durch das stark alkalische Blutserum dieser Tiere kann nach diesen Befunden nicht als ein einfacher chemischer Neutralisationsvorgang aufgefasst werden, wie Behring es will.

Allerdings werden die Anschauungen Sommaruga's durch Petruschky,[25]) der an der Säureproduktion der Milzbrandbacillen festhält, nicht geteilt.

Die von Behring behauptete bakterienhemmende Wirkung des Rattenblutes vermochten auch Ogata und Jasuhara[26]) zu bestätigen. Es gelang ihnen, den sog. Mäusemilzbrand (I. vaccin) für Mäuse dadurch unschädlich zu machen, dass sie ihn auf Blut, Serum oder Blutkuchen von weissen Ratten züchteten. Rattenblutserum, in der Kälte aufbewahrt, blieb wochenlang wirkungsvoll; bei Erwärmung auf 45° und bei Vermischung mit Magendarmsaft von Mäusen verlor es seine Wirkung.

Weisse Ratten sind nach Ogata[27]) immun; durch Einspritzen von Blut solcher Ratten gelingt es, milzbrandempfängliche Tiere immun zu machen.

---

[24]) v. Sommaruga, Ueber Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. Zeitschrift f. Hygiene, XII., 3. 1892.

[25]) Centralblatt f. Bact. u. Par. XII., 17, 1892. Referat Petruschky's zur Arbeit Sommaruga's.

[26]) Ogata u. Jasuhara, Ueber die Einflüsse einiger Tierblutarten auf Milzbrandbacillen. Ref. Centralblatt f. Bact. u. Par. 1891. No. 1.

[27]) Ogata, Ueber die Immunitätsfrage. Deutsche medicinische Wochenschrift 1891. No. 16.

Behring und Nissen[28]) hatten gleichfalls in einer neuen Versuchsreihe nochmals die stark bakterienvernichtende Eigenschaft des Rattenserums festgestellt, bemerken aber, dass es auch weniger energisches giebt. Die Entwickelungshemmung, welche ausnahmslos statthatte, fand sich nicht nur in frischem Serum, sondern auch in solchem, welches acht Tage kühl gestanden hatte. Aufenthalt für 24 Std. im Brutschrank hob die Eigenschaft auf. Setzten sie einen Teil Rattenserum zu acht Teilen Meerschweinchenserum, so konnten sie deutlich noch die entwickelungshemmende Eigenschaft nachweisen.

Entsprechend dem Befunde von stärker und schwächer wirkendem Serum, können sie, gestützt auf Versuche an etwa 60 Ratten, konstatieren, dass, während jüngere weisse Ratten ausnahmslos der Impfung (Cultur oder Sporenseidenfäden) erliegen, ältere sich resistenter zeigten und am promptesten bei Verimpfung von Milzbrandblut oder Organstückchen eines an diesem Milzbrand gestorbenen Tieres eingingen; alle mit Milzbrandblut geimpften und gestorbenen Tiere starben spätestens am 4. Tage. Bei Verimpfung von sporenhaltigem Material trat der Tod meist erst nach 10—14 Tagen ein und liess in einzelnen Fällen 3 bis 4 Wochen auf sich warten.

Viel resistenter als weisse Ratten zeigten sich aus Bonn bezogene bunte. Geimpft mit dem wirksamsten Material (Blut) ging nur der siebente Teil ein.

Die angegebenen Versuchsreihen sind folgende:

Von 7 bunten Ratten starb 1 (durch Milzbrandblut).

10 grosse weisse Ratten ertrugen die Impfung mit Cultur.

2 grosse weisse derselben Race starben beide durch Blut.

2 grosse weisse Ratten aus Zürich starben durch Agar-Cultur.

Jüngere weisse Ratten starben alle durch Cultur.

Es ergiebt sich danach je nach dem Alter der Race und der Provenienz der Ratten ein wesentlicher Unterschied.

Im Allgemeinen glauben Verff. nachgewiesen zu haben, dass zwischen der Immunität eines Tieres gegen eine Bakterienart und zwischen der bakterienfeindlichen Wirkung seines Serums sich gesetzmässige Beziehungen nachweisen lassen. Sie halten also an ihrer früheren Theorie fest, dass die Eigentümlichkeit des Rattenblutes es ist, welche den Tieren ihre Immunität verleiht.

---

[28]) Behring u. Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschr. f. Hygiene VIII., 1890.

Fischel[29]) fand weisse Ratten mit starker Alkalescenz des Blutes milzbrandempfänglich, denn alle gingen prompt ein. Er glaubt, dass die höhere Alkalescenz des Blutes dieser Tiergattung nur als eine nebenhergehende und causal nicht in den Vordergrund zu stellende Erscheinung bei der Immunitätsfrage dieser Tiergattung gegen Milzbrand anzusehen sei.

Ja er constatirte für Kröten gerade das Gegenteil, dass nämlich nach der Milzbrandimpfung die Flüssigkeit des Rückenlymphsackes immer höher alkalisch wurde, was namentlich nach dem Absterben der Kröten auffällig hervortrat. Beim Laubfrosch dagegen, der resistenter ist, blieb die Reaktion stets die gleiche.

Während Behring's Arbeiten darauf hinauszielten, die Immunität der Ratten aus der bakterienvernichtenden Eigenschaft ihres Blutes zu erklären, stellt Metschnikoff[30]) als Grund der Heilung Phagocytose hin.

Die Ansicht Behring's von der Immunität der Ratten kann er nicht teilen. Er hält die Resistenz der Ratten gegen die Impfung allerdings für eine wechselnde, jedoch ist sie nur gering.

Junge Ratten, 37—69 Tage, sind empfindlicher als alte; doch auch diese erliegen fast sämmtlich. Sicher gelingt es, sie zu töten, wenn man ein Virus anwendet, welches man durch Passage von Ratte zu Ratte erhält, und welches auch Meerschweinchen und Kaninchen rascher tötet als gewöhnliches.

Sämmtliche aus Zürich, sowie aus Bonn bezogenen weissen Ratten starben bis auf zwei. Und zwar starben von den 8 Bonner Ratten:

1 nach der 1ten Impfung
4 „ „ 2 „ „
1 „ „ 3 „ „

Von den beiden überlebenden starb eine intercurrent, die andere vollkommen widerstandsfähige wurde zum Studium der Vorgänge im Unterhautzellgewebe geopfert.

Ob diese beiden Tiere thatsächlich immun waren, erscheint mir nicht bewiesen; doch muss die Entscheidung dieser Frage in dubio bleiben, da leider die Angabe des benutzten Impfmaterials nach Menge und Wirkung fehlt, und da ferner die Zwischenräume zwischen den einzelnen Impfungen nicht angegeben sind.

---

29) Fischel, Untersuchungen über die Milzbrandinfection bei Fröschen und Kröten. Fortschritte der Medicin 1891, XI, 2.

30) Metschnikoff, Études sur l'immunité III. Le charbon des rats blancs. Annales de l'inst. Pasteur IV. 1891. p. 193.

Durch vorangegangene Impfungen tritt Immunität nicht ein.

Die bakterientötende Eigenschaft des Rattenblutes ist nicht so stark, als Behring es annimmt. Sporen wachsen selbst in dem Blute sehr resistenter Ratten aus; in humor aqueus überlebender Ratten erhält man oft üppige, sporenbildende Kulturen; auch die Flüssigkeit des durch die subkutane Impfung erzeugten Oedems, ist ein gutes Nährmedium, auch wenn sie keine Bacillen mehr enthält.

Demnach können die Immunitätsbedingungen nicht, wie Behring annimmt, in den Körpersäften liegen; denn auch in der Heilungsperiode entnommenes Rattenblut ist ein guter Nährboden.

Was die Versuche Frank's[31]) betrifft, welchem von 22 Ratten nur eine starb, so glaubt Metschnikoff, dass er eine viel grössere Todesziffer gehabt haben würde, wenn die Tiere nicht zu früh getödtet worden wären. Den Grund für das Ueberleben refraktärer Tiere sieht Metschnikoff in Phagocytose, welche am ausgesprochensten in der vorderen Augenkammer beobachtet wird. Doch ist dieselbe eine sehr ungleiche; während viele Leucocyten keine oder nur wenig Bacillen enthalten, sind andere mit Bacillenhaufen gefüllt. Zum Teil färben sich diese Bacillen gut; zum Teil bleiben sie blass, da sie degenerirt sind. Oft finden sich solche blasse Bacillen auch frei; diese stammen einesteils aus geplatzten Leucocyten, anderenteils erklären sie sich auf die gleiche Weise wie in Culturen trotz des guten Nährbodens abgestorbene Bacillen. Jedenfalls kann man aus ihrer Anwesenheit nicht auf bakterienvernichtende Eigenschaften der Säfte schliessen. Dass die in Leucocyten eingeschlossenen Bacillen lebensfähig sein können, lässt sich durch Züchtungsversuche beweisen.

Während bei sehr empfänglichen Tieren ausgesprochene Phagocytose stets Heilung verursacht, können Ratten trotz einer sehr intensiven Phagocytose am Inokulationsort eingehen. Der Tod erfolgt dann sehr langsam (einmal nach 19 Tagen). In solchen Fällen pflegt die Milz sehr stark vergrössert zu sein, womit die allgemeine Regel bestätigt wird, dass die inneren Organe mit der Dauer der Erkrankung anschwellen. Bei der oben angeführten Ratte betrug die Länge der Milz 5 bis 6 cm. Doch selbst bei so gestorbenen Tieren findet man auf den Schnitten der Milz und Leber die Resultate des Kampfes der Bacillen mit den Leucocyten: in Leucocyten eingeschlossene

---

[31]) Centralblatt f. Bakt. u. Paras. 1888. IV. No. 23, 24.

Bacillen. In einem Zeitpunkt, wo die Phagocytose sehr ausgebreitet ist, ist das Unterhautzellgewebsexsudat noch virulent; denn übertragen auf Meerschweinchen, tödtet es diese.

Lewin[32]) spritzte unter die Bauchhaut mit der Spritze Agarculturemulsion in physiologischer Kochsalzlösung und zwar nicht über 0,05 der Flüssigkeit. Gegen diese Impfung waren Ratten immun, trotzdem sie Meerschweinchen in 2 Tagen tötete. Es fand sich nur ein starkes lokales Oedem. Nie aber zeigte sich bei der mikroskopischen Untersuchung eine Erscheinung, welche auf Phagocytose deutete. Die Tiere wurden nach 4 bis 8—12—21—24—25—39—48—80—127 Std. getötet und das Unterhautbindegewebe der Impfstelle sofort zu je einem vierten Teile in Alcohol, Flemming'scher Lösung, 0,2 % Chromsäure und Müller'scher Flüssigkeit gehärtet und dann verschiedenartig gefärbt.

An der Impfstelle war schon nach 4 Stunden ein schleimig ödematöses Knötchen wahrzunehmen; es trat dann eine immer mehr zunehmende hydropische Quellung und Degeneration der Bindegewebsfasern, des Protoplasmas und später auch des Kerns auf. Die Spalträume zwischen den Fasern erweitern sich stark und füllen sich mit glasiger Flüssigkeit. Schon nach 4 Stunden fanden sich immer zahlreicher werdende Leucocyten. ³/₄ derselben sind polynucleär, ¹/₄ mononucleär. Die protoplasmaarmen mononucleären (Lymphocyten) dagegen fehlen. Mitunter zeigen sich Bilder einer wallartigen Anordnung, wie sie Ribbert bei Schimmelpilzen beobachtete. Doch ist dies kein Schutzwall, wie es Ribbert erklärt, da er häufig von Bacillen durchwachsen wird, und weisse Ratten trotzdem nicht sterben. Von Phagocytose bemerkte Lewin keine Spur, dagegen schon nach 24 Stunden deutliche Degeneration der Bacillen; besonders zeigte sich diese Degeneration in einer eigentümlichen Verquellung der Stäbchen, die er „als kolossale Verschleimung der peripherischen Partien des Stäbchens“ auffasst.

Als regenerative Erscheinung traten Karyokinesen auf, zunächst im Endothel der kleinsten Venen ziemlich unabhängig von einer direkten Nachbarschaft der Milzbrandbacillen. Nach 30 Stunden waren Milzbrandbacillen noch sehr zahlreich und die Verschleimung derselben häufig.

Nach 48 Stunden ging das Oedem zurück. Um viele Gefässe

---

[32]) Lewin, Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen I., pag. 47.

befanden sich Inseln jungen Bindegewebes, welches sich wohl aus den fixen Bindegewebszellen bildete.

Die während des dritten Tages verschwindenden Leucocyten wurden zum Teil von grossen fixen Bindegewebszellen aufgenommen und gingen in ihnen zu Grunde.

Nach 80 Stunden war das Oedem fast ganz verschwunden; Mitosen sind zahlreich, Bacillen und Leucocyten fehlen. Nach 127 Stunden sind auch keine Mitosen mehr vorhanden. Schliesslich blieb an der Impfstelle nur ein erbsengrosses, hartes Knötchen, bestehend aus einer Bindegewebskapsel mit trockenem, bröckligem Inhalt (Detritus und Leucocyten).

Sawtschenko[33]) erklärt sich als Anhänger der Phagocytentheorie. Weisse Ratten gingen stets ein, wenn ihnen Blut eines an Milzbrand gestorbenen Meerschweinchens eingeimpft wurde; sie sind nach ihm immun gegen Milzbrand aus Agarculturen (subcutan, Bauchhaut), obgleich diese ein Meerschweinchen in 2 Tagen töten. Es entsteht nur ein starkes lokales Oedem; die Bacillen bleiben lokalisirt und ihre Weiterentwickelung ist ganz unbedeutend. Die Anhäufung von Leucocyten, welche um die Bacillen sich bildet, nimmt mit der Entfernung von der Injektionsstelle ab, trotzdem das Oedem noch hochgradig ist. Phagocytose fand sich nach 24 Stunden selten; desto häufiger aber später nach der Impfung, wo auch gleichzeitig die entzündliche Gewebsinfiltration mit Leucocyten um so deutlicher ausgeprägt war.

Diese Befunde stehen diametral im Gegensatze zu denen Lewins, der niemals Phagocytose beobachten konnte. Sawtschenko erklärt sich dies aus der Verwendung Flemmingschen Gemisches und der Saffraninfärbung, bei welcher Behandlung Bacillen innerhalb von Leucocyten schwer färbbar sind, und selbst gefärbte schwer von Chromatinbrocken unterschieden werden können. Zu diesen Resultaten kam er durch Vergleichung verschieden behandelter Präparate (Flemmingsche Lösung, Safranin, dann Alkohol oder Müllersche Flüssigkeit, Karmin, Gramsche Methode).

Etwas anders verhielten sich graue Ratten, welche für ausserordentlich immun gelten (Hess, Lubarsch c. l. c.). Impfung mit einem Sporenseidenfaden von hochgradiger Virulenz, welcher Meerschweinchen und Kaninchen in 26 bis 48 Stunden tötete, gab bei einer grauen Ratte ein negatives Resultat. Doch gelang es, eine junge und „erschöpfte“ graue Ratte durch Impfung

---

[33]) Sawtschenko, Zur Frage über die Immunität gegen Milzbrand. Centralblatt für Bakt. und Par. 1891. IX. No. 14 p. 473, No. 15 p. 493, No. 16 p. 528.

mit dem Blute eines an Milzbrand eingegangenen Meerschweinchens zu töten.

Blut und ein Stückchen Lunge dieser gestorbenen Ratte wurden einer anderen unter die Haut geimpft; diese starb nach 3 Tagen: eine dritte ging unter denselben Bedingungen am 3ten Tage ein; nach ungefähr derselben Zeit verendeten noch zwei weitere. Von der fünften Ratte in der Reihe wurden aus einer Agarcultur Sporen erhalten. Dieses Virus einer neuen grauen Ratte unter die Haut gebracht, tötete diese nach vier Tagen. Es wurde also auf dem Wege konsekutiver Durchleitung durch den Rattenorganismus ein Virus erhalten, welches im Stande war, die graue Ratte zu töten, wenn auch langsamer, als dasjenige, welches einem Tiere der gleichen Spezies unmittelbar entnommen war.

Sawtschenko glaubt also, dass sich durch Passage von Ratte zu Ratte, durch fünf Tiere, das Virus erheblich verstärkt hat, indem es nun allerdings etwas langsamer als Organstücke, graue Ratten tötete.

Was die Erscheinungen an der Impfstelle betrifft, so fand sich nur ein geringes Ödem; in der Bauchhöhle war zuweilen ein unbedeutendes seröses Transsudat. Milz und Leber waren nicht vergrössert. Die Pleurahöhle war stets mit serösem Exsudat gefüllt. Die Lungen waren komprimiert, kompakt, anämisch, durch und durch mit Flüssigkeit durchtränkt und fast luftleer. Das Herzblut enthielt eine sehr geringe Zahl von Bacillen; eine grössere Menge fanden sich an der oedematösen Impfstelle und zwar einige in Leucocyten. In der Milz kommen die Bacillen bald vereinzelt, bald in Häufchen vor, viele davon im Innern von Milzpulpazellen. In den Blutgefässen der Leber treten die Bacillen meistens als vereinzelte Exemplare auf; manchmal in Leucocyten; oft sind auch Stäbchen innerhalb der Sternzellen zu sehen.

Trotzdem Verf. bei der im allgemeinen geringen Menge von Bacillen ausgesprochenste Phagocytose constatiren konnte, gehen die Tiere zu Grunde. Der Tod erfolgt seiner Ansicht nach durch ein Lungenödem in Folge Verstopfung der Lungenkapillaren durch Bacillen. Als Schlussfolgerungen seiner Arbeit stellte er auf:

1. Völlige Immunität für Ratten existiert nicht;
2. Der entscheidende Genesungsfaktor ist die Phagocytose.

M. E. Roux[34]) teilt auf dem III. internationalen Congress

[34]) M. E. Roux, Discours prononcé au congrès d'hygiène et de Démographie de Londres. Séance du 12 aout (Section de Bactériologie). Annales de l'institut Pasteur V, 1891 p. 517.

für Hygiene und Demographie zu London, 10. bis 17. August 1891 mit, dass die von Behring aufgestellte Lehre von der Immunität der Ratten nicht zu Recht bestehe.

Wie Löffler, Straus, Lubarsch habe Metschnikoff und er Ratten empfänglich gefunden. Da auch junge, sehr empfängliche Ratten oft ein sehr kräftig bakterieid wirkendes Serum hatten, so stimmt dies mit dem Grade ihrer Empfänglichkeit nicht überein. Dass das Experiment im Glase zur Erklärung der Erscheinungen im Körper nicht herangezogen werden dürfte, gehe schon daraus hervor, dass die subcutan injicierten Bacillen wüchsen und lokales Oedem erzeugten. Ja injiciere man sie ins Blut, so erlägen die Tiere meistens, trotzdem sich gerade hier die energischste Wirkung des Serums zeigen sollte. Für die Immunitätserklärung könne die keimtötende Kraft des Serums nicht herangezogen werden denn während es Mäuse und andere Ratten vor der Infektion in gewissem Grade schütze, könne es den eigenen Träger von dem Tode nicht retten.

Auf Grund von gemeinsamen Untersuchungen hatten Metschnikoff und Roux[35]) festgestellt; dass es Rattenserum giebt, in welchem Milzbrandfäden oder Sporen manchmal sogar ganz üppig gedeihen können: bakterientötendes Serum zeigte seine Kraft ganz besonders, wenn man Mischungen von Sporen und Rattenserum Mäusen oder anderen Ratten subkutan injicierte.

Während nun Ogata und Jasuhara, Behring und Hanking fanden, dass so behandelte Mäuse keinen Milzbrand bekommen, konnten Verf. nur bestätigen, dass Serum weisser Ratten oder von Kanalratten nur dann vor Erkrankung an Milzbrand schützt, wenn sporenfreie Culturen verwendet werden, während bei Anwendung sporenhaltigen Materials die Erkrankung nicht ausbleibt, sondern nur langsamer verläuft. Diese Verzögerung bewirkten ebensogut einige Tropfen Serum, als 0,25 und 0,5 ccm. Speziell zeigte es sich auch, dass das Serum einzelner besonders empfänglicher Ratten schützend bei Mäusen wirkte.

Zum Zustandekommen der Wirkung ist es nötig, dass Sporen und Serum in innigem Contakt sind; geteilte Injektion, selbst an ganz benachbarten Stellen, schützt nicht.

Obwohl die Ratten durchaus nicht immun sind, denn von 17 starben 15 im Verlauf von 43 Stunden bis 43 Tagen, schützt miteingespritztes Ratten-Serum die Ratte vor Infektion selbst bei Anwendung von Sporen. Es zeigt sich in diesem Falle

---

35) E. Metschnikoff et E. Roux, sur la propriété bactericide du sang de rat. Annales de l'institut Pasteur V, 1891, No. 8 p. 479.

nicht einmal das lokale Oedem, welches sich sonst bei jeder subcutanen Milzbrandimpfung findet. Aus diesen Resultaten geht hervor, dass die bakterienfeindliche Wirkung des Rattenblutes und Rattenserums zur Immunität dieser Tiere in keinem Widerspruch steht.

Während Rattenblut oder Rattenserum Mäuse vor Infektion schützt, gehen sie ein, wenn man die Bacillen oder Sporen mit einer Mischung aus zerriebener Milz von weissen oder Canalratten in Wasser injiciert.

Es zeigt also das Rattenserum im Tierkörper (bei subcutaner Einverleibung) eine bacterientötende Wirkung, welche ausserhalb desselben oft ausbleibt. Es ist dies wieder ein Beweis, dass man Vorgänge im Tierkörper nicht mit solchen im Glase vergleichen darf.

Die schützende Wirkung des Rattenserums beruht nicht in ihm selbst, vielmehr übt dasselbe eine positiv chemotaktische Wirkung auf die Leucocyten aus, wodurch eine bedeutende Leuco- und Phagocytose eintritt. Diese beginnt schon 2 Stunden nach der Injektion von Serum mit Sporen. Zuerst enthalten die Leucocyten nur Sporen. Erst später sieht man Stäbchen an der Injektionsstelle. Diese sind jedenfalls aus Sporen entstanden, welche aus zerfallenen Leucocyten stammen. Da sich nun nach einigen Tagen die Sporen in einem anderen als dem injicierten Nährmedium befinden, — das miteingespritzte Serum ist inzwischen ja resorbiert —, so wachsen sie und schützen sich durch ihre Toxine gegen die Angriffe der Leucocyten.

Injiciert man asporogenen Milzbrand mit Rattenserum zusammen Mäusen, so finden die Bacillen schlechte Existenzbedingungen, werden zum Teil getötet und todt in Leucocyten eingeschlossen; dasselbe Schicksal erfahren die Bacillen, welche dem Serum widerstanden. Es handelt sich also bei der Serumwirkung lediglich um einen lokalen Prozess und nicht um wahre Immunität. Diese wird vielmehr durch Phagocytose bedingt.

Aehnliche Beobachtungen wie Roux und Metschnikoff mit Rattenserum hat auch Behring gemacht.

Behring[36]) teilt mit, dass er milzbrandinfizierte Mäuse dadurch vor dem Tode an Milzbrand schützen konnte, dass er ihnen Rattenserum in die Bauchhöhle spritzte.

Durch Controll-Versuche ist bewiesen, dass die Heilwirkung eine specifische Leistung des Blutes für Milzbrand nicht empfänglicher Tiere ist. Eine Angabe der verwandten Dosen fehlt.

[36]) Behring, Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden, Zeitschrift für Hygiene IX., 1890.

Während Behring sich über die Art des schutzverleihenden Körpers nicht ausspricht und auch Ogata und Jasuhara (c. l. c.) in ihrer früheren Veröffentlichung keine Angaben darüber machen, teilt nun Ogata[37]) mit, dass ihm die Feststellung der Natur dieses Körpers gelungen sei. (Er untersuchte zwar diesmal nur Hühner- und Hundeblut, spricht jedoch so allgemein von dem Blut immuner Tiere, dass man bei den früheren Versuchen an weissen Ratten, die er für immun hält, es auch als für diese geltend, betrachten muss.)

Danach ist die Substanz, welche Milzbrand empfängliche Tiere immun macht, ein in dem Blute immuner Tiere enthaltenes Ferment.

Dieses Ferment ist:

1. in Wasser und Glycerin leicht löslich, unlöslich in Alcohol und Aether, durch die es aber nicht zerstört wird;

2. die Wirksamkeit wird nicht aufgehoben durch schwache Alkalien, dagegen durch wenig Carbolsäure und Salzsäure;

3. es ist unwirksam bei Gegenwart von Verdauungssäften, sowie beim Erwärmen auf 45 °.

Einen ganz besonderen Infektionsmodus wählten Martinotti und Tedeschi,[38]) indem sie in die Nervencentra impften. Es geschah dies nach vorhergehender Trepanation des Schädels oder der Wirbelsäule, wobei jede unnötige Läsion der Nervensubstanz vermieden wurde.

Verf. experimentierten auch an Ratten (Mus decumanus, var. albino) und benützten Kartoffelculturen, Gelatine- und Bouillonculturen, Aufschwemmungen von Agarculturen in sterilem Wasser, Blut, Eingeweidesaft und Eingeweidestücke milzbrandkranker Tiere.

Bei der Impfung wurden die Tiere durch subcutane Injektion von Chloral und Morphium in bestimmten Dosen narkotisiert; zur Controlle wurden andere Tiere ohne Narkose infiziert, ohne dass sich jedoch Verschiedenheiten zwischen beiden Arten gezeigt hätten.

Sie fanden, dass Tiere, welche, wenn auch nicht ganz immun, doch gegen die Milzbrandinfektion sehr widerstandsfähig sind, wie Hund und die weisse Ratte, schnell sterben, wenn sie in die Nervencentra geimpft werden.

---

[37]) Ogata, Ueber die bakterienfeindliche Substanz des Blutes. Centralblatt f. Bakteriol. IX., 1891. p. 597.

[38]) Martinotti u. Tedeschi, Untersuchungen über die Wirkungen der Inokulation des Milzbrandes in die Nervencentra. Centralblatt für Bact. X., No. 17, 1891.

Werden kleine Stückchen Gehirn der so infizierten Tiere unter die Haut von Kaninchen oder Meerschweinchen gebracht, so töten sie Tiere von derselben oder von verschiedener Art schneller, als Milzbrandculturen oder möglichst virulentes Blut und bringen Hunden und grossen Ratten den Tod, welche, bes. die ersteren, gegen Unterhauteinspritzungen von gewöhnlichem Milzbrandvirus fast ganz unempfindlich sind. Man erhält also so eine Verstärkung der Virulenz des infectiösen Agens. Selbst die unempfänglichen Tiere (Hunde, Ratten) zeigten bei dieser Art der Impfung starke Vermehrung der Bacillen und zwar vorwiegend in den Gehirnventrikeln und Subarachnoidalräumen, ebenso im Centralkanal des Rückenmarks.

Ausser anderen pathologischen Veränderungen trifft man besonders in den Seitenventrikeln, wo sich starke Vermehrung der Bacillen und ausgedehnte Abhebungen des Epithels finden, die subepitheliale Zone von Nekrose ergriffen und in dieser Zone Bacillen, aber immer in geringer Menge.

Wie bei subcutaner Impfung Oedem entsteht, so findet man auch hier Oedem des Gehirns, mit „einer eigentümlichen Opacität der nervösen Substanz, gerade als wäre sie von einer Flüssigkeit durchdrungen, welche dann durch Einwirkung von Reagentien koagnliert wäre, mit Erweiterung der die Nervenzellen umgebenden Räume, welche mit den Lymphbahnen in Verbindung stehen.“

Nie war es möglich, in der Nervensubstanz, wie man es in den Meningen findet, kleine Gefässe mit ausgetretenen Leucocyten zu beobachten, und nur in einem Falle sahen sie eine mässige Zahl von Mitosen in den Nervenzellen und Gefässendothelien einer Ratte, welche mit sporifiziertem Milzbrand auf Kartoffel geimpft und langsam gestorben war. Diese Mitosen fanden sich an Stellen, die von der Läsion entfernt waren.

Die Vergrösserung der Milz ist von allen Tiergattungen bei Ratten am geringsten und kann ganz fehlen. In den Milzen einiger Ratten fanden sich Erscheinungen von Phagocytismus: Pigment- und „Kügelchenzellen“, welche Bacillen und Stücke von Bacillen enthielten. Diese zeigten bedeutende Färbungsdifferenzen, wie sie auch Frank, Lubarsch, Lewin, Czaplewski u. a. beschrieben haben. Dieses Aussehen der gefärbten Bacillen rührt ihrer Meinung nach von einem Degenerationsprocesse her, und da man solche Bacillen findet, welche nicht in Zellen eingeschlossen sind, so sind Verf. geneigt zu glauben, dass sie in der Milz einen für ihr Leben ungeeigneten oder schädlichen Boden finden, absterben und von den Zellen zugleich mit Pigmentkörnchen,

in Auflösung begriffenen roten Blutkörperchen und mit Detritus der chromatischen Substanz aufgenommen werden.

Ferner konnten sie beobachten, dass bei denjenigen Tieren, bei welchen die Milz diese Erscheinungen der Phagocytose bot, in den Seitenventrikeln eine sehr grosse Menge von Leucocyten mit Bacillen gemischt vorhanden war; aber umsonst hätte man einen in eine Zelle eingeschlossenen Bacillus gesucht.

Verfasser entscheiden nicht die Frage, ob nur die Zellen der Milzpulpa die Phagocytose auszuüben vermögen, da die Leucocyten des Gehirns, wo der gefährlichste Kampf stattfinden müsste, inaktiv bleiben.

Verf. suchen zum Schluss nach einer Erklärung, warum bei der Milzbrandimpfung in die nervöse Substanz, Hunde und Ratten, „so widerstandsfähige Tiere", so leicht dem Krankheitsprozess erlagen.

Sie kommen schliesslich zu der Ansicht, dass die Milzbrandbacillen in der Cerebrospinalflüssigkeit der für gewöhnlich widerstandsfähigen Tiere einen günstigen und bei den empfänglichen Tieren einen ausserordentlich günstigen Boden für ihre Vermehrung finden. Durch ihre stürmische Vermehrung veranlassen sie in den Nervencentren die Entstehung und Anhäufung von Substanzen, welche als Gifte auf die wichtigsten Organe wirken, und so die Entwickelung der allgemeinen Infektion möglich machen und beschleunigen.

Es erübrigt schliesslich noch, auf eine Reihe von Mitteilungen aufmerksam zu machen, welche sich mit der schützenden Wirkung des Rattenserums beschäftigen.

Auf eine derartige Wirkung bei Mäusen hatte auch schon Hankin aufmerksam gemacht. Er hält[39]) die antibacterielle Wirkung des Serums für bedingt, durch Anwesenheit schützender Eiweissstoffe („defensive proteïds"). Dies scheint durch folgendes Verhalten bewiesen:

1. Die schützenden Eiweisskörper der Ratte immuninieren Mäuse gegen virulenten Milzbrand.

2. Durch Brodfütterung werden viele Ratten empfänglich für Milzbrand, wobei sich nachweislich die schützenden Eiweisskörper in ihrem Organismus vermindern.

---

39) Hankin, E. H. Cures of infections diseases. (British med. journal 1891. 28. II). Referat: Centralblatt f. Bact. X. 396.
derselbe im Bericht vom VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London, 10–17. Aug. 1892. Referat: Centralblatt f. Bac. X. 714.

3. Sehr junge Ratten, die für Anthrax sehr empfänglich sind, enthalten nur Spuren schützender Eiweisskörper.

Dieser schützende Eiweisskörper ist aus Rattenmilz und Serum isolierbar[40]). Er gehört zu den Globulinen und besitzt sowohl ausserhalb wie innerhalb des Körpers milzbrandempfänglicher Tiere bakterientötende Eigenschaften. Jedenfalls wird also die Immunität durch das Vermögen des Rattenkörpers, diesen Stoff zu erzeugen, hervorgebracht.

Das Serum junger Ratten enthält nur Spuren dieses Eiweisskörpers, den er Alexin nennt[41]). Daher sind sie für Milzbrand so empfänglich. Aus den Milzen der grauen sehr resistenten Ratten gewinnt man viel Alexin. Aehnliche Ratten mit Brod gefüttert enthalten nur Spuren von Alexin und demgemäss sind sie für Milzbrand sehr empfänglich. Dass die schützende Wirkung des Rattenserums nicht, wie Roux und Metchnikoff behaupten, auf Anregung der Phagocytose beruht, zeigt sich darin, dass das Serum alter und junger Ratten chemotaktisch gleich aktiv ist. Es kann also diese chemotaktische Aktivität nicht der prinzipielle Grund des Vermögens, den Milzbrand zu hemmen, sein, vielmehr muss man denselben in der Wirkung dieser Alexine suchen.

Gegen diese Anschauungen Hankins hat neuerdings Bitter[42]) schwerwiegende Bedenken geltend gemacht. Bitter vermochte nach der Methode Hankins bakterientötende Körper nicht zu isolieren und behauptet geradezu, dass die positiven Erfolge Hankins auf Selbsttäuschung beruhen. Diese Einwürfe Bitters sind um so bemerkenswerter, als er im Stande war, aus den Organen durch die Methode von Christmas[43]) bakterienfeindliche Körper zu gewinnen, die vielleicht Eiweisskörper sind; doch sind über die Natur derselben und besonders auch über ihr Vorkommen im lebenden Organismus noch nicht alle Zweifel aufgeklärt.

Hatten Charrin und Roger gezeigt, dass weisse Ratten durch Muskelarbeit für Milzbrand empfänglich werden, so gelang Klein und Coxwell[44]) der Nachweis, dass Narkose durch

---

[40]) Hankin, E. H. Ueber den schützenden Eiweisskörper der Ratte. Centralblatt f. Bact. IX, 1891, p. 336 u. 372.

[41]) Hankin, Ueber das Alexin der Ratten. Centralblatt f. Bact. XI, 1892 p. 722.

[42]) Zeitschrift für Hygiene XII, Bitter, Ueber die bacterienfeindlichen Stoffe thierischer Organe.

[43]) Annales de l'institut Pasteur, Tome V, p. 487 fl.

[44]) Klein u. Coxwell, Ein Beitrag zur Immunitätsfrage. Centralblatt. f. Bact. XI., 1892, 464.

Chloroform und Aether zu gleichen Teilen die Immunität aufhebt. Nicht narkotisierte Ratten zeigten sich völlig refraktär. Untersuchten sie die unter Narkose infizierten Tiere, so zeigte der Milzsaft nie in Zellen eingeschlossene Bacillen. Die Zellen des Herzblutes ihrerseits erlitten jedoch nachweislich zu keiner Zeit Einbusse ihrer amöboiden Bewegung oder sonstige Abweichungen von der Norm. Es lässt sich demnach die Einbusse an Immunität nicht durch den Verlust der Fähigkeit, Bacillen aufzunehmen, resp. den Verlust amöboider Bewegung erklären. Es sind vielmehr vorübergehende chemische Einflüsse bei der Narkose an diesem Immunitäts-Verluste Schuld. Diese Veränderungen sind jedoch nur vorübergehender Natur und die bakterientötenden Eigenschaften des Rattenblutes kommen, wenn auch nicht vollkommen, doch teilweise, rasch wieder zur Geltung. Zum Beweise impften sie Ratten und narkotisierten sie $^1/_2$ bis 4 Stunden nach der Impfung.

Es zeigte sich dann, dass die Ratten um so später starben, je später nach der Infektion narkotisiert wurde, die Ratte 1, welche $^1/_2$ Stunde nach der Infektion narkotisiert wurde, starb am 5. Tage; die Ratte 9, welche nach 4 Stunden narkotisiert wurde, erst am 24. Tage.

Es folgt daraus, dass selbst 4 Stunden nach der Injektion das Blut und der Gewebssaft der Ratte die Sporen noch nicht vernichtet hatte; doch hat sich eine deutliche abschwächende Wirkung bemerkbar gemacht und zwar stand diese in direktem Verhältnis zur Zeit, welche zwischen Infektion und Narkose lag.

Narkotisiert man Ratten erst und impft sie dann in verschiedenen Intervallen, so ist, wenn die Inokulation eine Stunde nach der Narkose erfolgt, die natürliche Immunität nicht beeinträchtigt.

Während nun durch die Chloroformäthernarkose die Immunität von refraktären Tieren (Frosch und Ratte) bedeutend abgeschwächt wird resp. verloren geht, hat sich dies für andere pathogene Mikroben nicht bestätigt.

Aus dieser Uebersicht geht hervor, dass in erster Linie die einzelnen Forscher darin, was die Immunität der Ratten dem Milzbrand gegenüber betrifft, keineswegs einer Meinung sind. Während die einen dieselben als sehr resistente Tiere bezeichnen, halten andere diese Resistenz für eine nur geringe.

Noch differenter, als über die Frage nach der Immunität der Ratten gegen Milzbrand, sind die Meinungen über diejenige nach der Ursache derselben.

Während Behring die hohe Alcalescenz des Blutes als

Grund dafür annimmt, will Metschnikoff u. A. die Immunität durch Phagocytose bedingt wissen.

Von Christmas-Dirking-Holmfeld sieht in den chemischen Produkten der Eiterung den Schutz und Hankin endlich glaubt ihn bedingt durch eigentümliche Eiweisskörper des Organismus der Ratte.

Frank stellt eine mechanische Theorie auf, indem er die Straffheit des Unterhautzellgewebes verantwortlich macht.

Die folgenden Mitteilungen, welche Belege für den verschiedenen Grad der Empfänglichkeit bei Ratten ein und derselben Abstammung bringen, gestatten vielleicht, uns bestimmtere Vorstellungen über das immunisierende Prinzip zu bilden.

Ueber das Verhalten der Ratten dem Milzbrand gegenüber suchte ich mich zunächst an der Hand eines grossen Materials zu orientieren.

Es standen mir weisse, schwarzweisse, grauweisse, graue und schwarze Ratten zur Verfügung. Die grösste Zahl der Tiere wurde ausschliesslich mit Brod gefüttert, eine andere Reihe, deren Besprechung später folgt, ausschliesslich mit Fleisch.

Als Impfmaterial benützte ich Agar-Culturen, welche Bacillen und Sporen enthielten und Kohlenpulver, an welches Sporen angetrocknet waren. Ferner kamen in einigen Fällen Seidenfäden mit angetrockneten Sporen und Organstücke (Milz eben verendeter Tiere) zur Verwendung.

Jedesmal wurden Controllmäuse mit der gleichen Dosis des Materials geimpft, um einen annähernden Massstab für dessen Virulenz zu haben.

Die Infektion geschah auf verschiedene Weise; einmal durch subcutane Impfung, indem ich den Tieren mit der Oese entweder das unverdünnte oder das mit wenig sterilem Wasser verdünnte Material einimpfte; dann durch Injektion, indem ich in Teilen von Cubikcentimetern das mit sterilisirtem Wasser vermischte Material einspritzte, welches mit einer 1 mm im Durchmesser haltenden Oese von der Agaroberfläche genommen und in 1 ccm Wassers verteilt worden war. Es entstand so eine mässig trübe Aufschwemmung.

Bei der Injektion selbst grosser Mengen Flüssigkeit, konnte ich stets ein sehr rasches Verschwinden derselben konstatieren. Die Resorption ist, wie es auch Czaplewski für Tauben fand, eine ausserordentlich schnelle und der Uebergang der Bacillen in den Organismus bei dieser Versuchsanordnung, wie durch

Nissen[45]) festgestellt ist, ein ungeheuer rapider. Es ist wohl ohne Zweifel die grosse elastische Spannung der Rattenhaut, neben der gesteigerten Resorptionsthätigkeit in Folge der grossen Flüssigkeitsmenge, welche das fast momentane Verschwinden der injicierten Flüssigkeit bei Ratten bewirkt, weniger der Druck des Spritzenstempels.

Wenn man noch in Betracht zieht, dass durch Injektion von Bakterienprodukten der Lymphstrom und mit ihm die Resorptionsfähigkeit verstärkt wird[46]), so muss man bei der Impfung mit der Spritze annehmen, dass durch Injektion in Flüssigkeit suspendierter Culturen ein förmliches Ueberschwemmen des Organismus mit Keimen stattfindet; injiciert man am Rücken, wo Lymphdrüsen jedenfalls nur in geringer Anzahl und geringer Grösse den Strom aufzuhalten vermögen[47]), so ist diese Annahme noch gerechtfertigter.

Bringt man Tieren ösenweise, entweder unverdünnt, oder nur in wenig Flüssigkeit aufgeschwemmte Bakterien unter die Haut oder, wie Czaplewski[48]) es machte, spatelweise, so ist bei hoch empfänglichen Tieren, bei denen schon geringe Mengen genügen, um Infektion zu erzeugen, diese Versuchsanordnung gewiss nicht zu bemängeln. Bei resistenten Tieren aber ist ein Punkt zu bedenken, der bisher scheinbar wenig beachtet worden ist, und den ich bei Verimpfung grosser Organstücke, wie es Lubarsch[49]) empfiehlt, und wie es auch Brieger, Wassermann und Kitasato[50]) für die sicherste Infektionsmethode halten für noch beachtenswerter erachte, nämlich die successive Einwirkung der Körpersäfte, ohne dabei etwa den Gedanken an zellhaltiges oder zellfreies Serum zu praesumieren. Verimpfe ich grosse Organstücke, oder spatelweise Bakterien in dickerer festerer Schicht, so ist es denkbar, mag man sich nun die Vernichtung der Bakterien im Körper immuner Tiere vorstellen, wie man will, dass diese vernichtenden Stoffe, von den Aussenseiten der eingeimpften Körper successive nach innen vordringend, die einzelnen Keime nach einander abtöten. Während so immer neue vernichtende Stoffe mit neuen Bakterienschichten in Contakt

---

[45]) Deutsche Medicin. Wochenschrift 1891, No. 52.

[46]) Gärtner u. Römer, Wiener medicinische Blätter 1891, No. 42.

[47]) Wissokowicz, Fortschritte der Medicin 1893, No. 11 und 12.

[48]) Czaplewski, Ueber die Immunität der Tauben gegen Milzbrand. Zeitschrift für Hygiene XII, 3. 1892.

[49]) Lubarsch, Ueber die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Zeitschrift für Klinische Medicin, Bd. 18 u. 19.

[50]) Zeitschrift für Hygiene XII. 1892, Heft 3.

treten, nachdem schon die Nieren die Ausscheidung der schädlichen oder vielleicht infolge Veränderung durch die Körpersäfte schon unschädlichen Produkte begonnen haben, wird bei Injektion von Suspensionen mit der Spritze, plötzlich die ganze Masse im Körper verteilt und die Körpersäfte förmlich überschwemmt. Sie sind nicht mehr im Stande, die ihnen sich plötzlich flutartig entgegenwerfenden Giftstoffe unschädlich zu machen, zu neutralisieren. Denn während im ersten Falle die Ausscheidung der Giftstoffe durch die Nieren schon beginnt, ehe vielleicht überhaupt eine nennenswerte Menge Gift auszuscheiden ist, während nur eine verhältnismässig geringe Menge Bakterien von den sich fortwährend erneuernden Körpersäften zu bewältigen sind, trifft hier die ganze Giftmasse auf die Schutzstoffe und ehe die Ausscheidung heilend eintreten kann, ist der Organismus vergiftet oder wenigstens so geschädigt, dass er dem Kampfe in kürzerer oder längerer Zeit erliegt.

Dass wir mit solchen Produkten, welche durch Schädigung des Organismus, dessen Schutzvorrichtungen allmälich zerstören oder dieselben in ihrer Funktion oder Thätigkeit beeinträchtigen, ist für die Phagocyten z. B. von Hess und später exakt von Fischel[51]) bewiesen worden.

Gerade bei dem Milzbrand der Ratten, der oft chronisch verläuft, muss man bei scheinbar für das Tier günstigem Ausgang einer Impfung daran denken, dass dieser Punkt in Frage kommen kann.

Sollte man gegen diese Versuchsanordnung einwenden, dass hierbei eine Toxinwirkung nicht auszuschliessen sei und darauf bestehen, dass eine wahre Empfänglichkeit nur dann bewiesen sei, wenn die Tiere, wie die Mäuse der subcutanen Impfung mit minimalsten Mengen erliegen, so möchte ich betonen, dass es doch recht schwer ist zu sagen, bei welchen Mengen man noch von einer typischen Infektion reden darf; ich möchte also auch die subcutane Impfung noch nicht für völlig beweisend ansehen, wenn man überhaupt skeptisch ist. Meiner Meinung nach ist ein Tier als empfänglich zu bezeichnen, welches von ganz minimalen Dosen bis zu Zehnteln von Cubikcentimetern in der beschriebenen Verteilung eingeht. Um jedoch dem Vorwurf der Ungenauigkeit zu entgehen, habe ich bei 20 Tieren der verschiedenen Racen und des verschiedensten Alters den Infektionsmodus so gewählt, dass ich mit der Scheere die Haut in der Ausdehnung von etwa einem Quadratcentimeter fortnahm. Es lag dann eine leicht nässende, nicht blutende Wundfläche

---

[51]) Fischel, Fortschritte der Medicin IX, 1891.

vor; über diese Fläche rieb ich ganz leicht, ohne aufzudrücken, die Milz eines eben an Milzbrand gestorbenen Meerschweinchens. Es kamen so nur ausserordentlich wenig Bacillen auf die Wunde und es starben trotzdem von den 20 Versuchstieren 18. Es überlebte eine grosse schwarze und eine 10 wöchige grauweisse Ratte, ein Beweis dafür, wie verschiedenartig die Resistenz der einzelnen Individuen gegen Milzbrand sein kann.

Wie es auch Czaplewski[52]) für den Milzbrand der Tauben erwähnt, muss ich es für den der Ratten bemerken, dass bei der Ungleichheit der Versuchsbedingungen in den Experimenten der einzelnen Autoren ein Urteil über die Frage nach der Immunität der Ratten aus der vorhandenen Litteratur zu gewinnen recht schwierig ist.

Auch ich halte, wie Czaplewski ein direktes Verimpfen von Tier zu Tier für unzulässig, da die gleichzeitig mit eingeführten Körperbestandteile und die in dem infizirten Körper erzeugten Giftstoffe, die vielleicht gerade für den Milzbrand wesentlich verschiedener Natur sein dürften, als die Giftstoffe der Cultur, wofür wenigstens die verschiedenen Resultate Hoffa's[53]) und Nencki's[54]) sprechen, das Bild der Infektion wesentlich trüben können. Gleichzeitig führt man bei dieser Versuchsanordnung ein inniges Gemisch der Körper-Eiweisse und -Salze des inficirten Tieres mit dem Infektionserreger ein, und wie diese Mischung auf die Pilze wirkt, können wir a priori nicht wissen. Auch ich habe deshalb in der Mehrzahl der Fälle mit Culturen experimentiert, und zwar waren es lebenskräftigste Agarculturen von 12 bis 24 Stunden Alter bei Bruttemperatur; auf möglichstes Fehlen der Sporulation kam es mir garnicht an, ich habe mich stets durch das Mikroskop überzeugt, ob die Culturen Sporen enthielten oder nicht. In der Mehrzahl der Versuche waren grosse Mengen von solchen vorhanden neben kräftigen gut färbbaren Bacillen; in wenigen Fällen hatte ich sporenlose Culturen, indem ich sie von geringerem Alter als 12 Stunden wählte. Die Controll-Versuche an weissen Mäusen belehrten mich darüber, dass die Culturen, ob mit oder ohne Sporen, von hochgradiger Virulenz waren. Die in diesen Culturen enthaltenen Bacillen färbten sich nach der Gramschen Methode ausserordentlich schön; es scheint

---

[52]) Czaplewski, Weitere Untersuchungen über die Immunität der Tauben gegen Milzbrand. Zeitschrift f. Hygiene XII., 3. 1892.

[53]) Hoffa, Die Natur des Milzbrandgiftes. 1886. p. 49.

[54]) Nencki, Ueber das Eiweiss der Milzbrandbacterien. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1884. p. 2608.

mir in Hinsicht auf verschiedene Mitteilungen, welche über diesen Punkt vorliegen, von Interesse, darauf aufmerksam zu machen.[55])

Ob ich Bacillen, oder Bacillen und Sporen, oder nur Sporen injicierte, schien für den Verlauf wenig zu bedeuten. Während bei Injection reiner Bacillen-Culturen die Erkrankung von längerer Dauer war, hatte ich andererseits bei Injektion von Sporen ausserordentlich kurzen Verlauf und trotzdem fanden sich im Blute nur gekeimte Bacillen; ich hatte Fälle, in denen die Krankheit in 16 Stunden verlief. Ob ich endlich kleine Mengen in wenig Wasser mit der Oese einimpfte, oder dieselbe Menge mit viel Wasser einspritzte, hatte für den Verlauf wenig zu sagen.

Stets aber habe ich vermieden, mit älteren Culturen (älter als 24 Stunden) zu operiren, um möglichst wenig mit toten Bakterien und deren Produkten rechnen zu müssen, die ja, wie wir wissen, ganz andere Erscheinungen machen können, als lebende. Da ich in den Organen der gestorbenen Milzbrandtiere in zahlreichen Fällen mehr oder weniger hochgradige fettige Degeneration vorfand, so halte ich es für besonders wichtig, nochmals zu accentuieren, dass ich stets frische Culturen verwandte, und zwar stets die am besten entwickelten. Wenn dieselben auch nicht den von Wasserzug[56]) und Czaplewski[57]) an „homogene" Culturen gestellten Anforderungen ganz entsprechen, so dürften sie jedoch jenen vollständig in ihrer Wirkung gleichstehen. Abgesehen von der energischen Sporulation, die mich für meine Versuche in keiner Weise störte, hatten sie sonst völlig die von Wasserzug und Czaplewski von Culturen zu Versuchszwecken verlangten Eigenschaften. Es ist vielleicht gar nicht ratsam, den Sporulationsvorgang völlig zu beseitigen; ich halte das von Czaplewski aufgeworfene Bedenken einer künstlichen Zuchtwahl bei Verwendung homogener Culturen für sehr wohl berechtigt. Dass man bei einmaliger Ueberimpfung der Culturen alle 24 Stunden ausserordentlich kräftige und virulente Culturen bekommt, zeigen mir meine Versuche, bei denen die Culturen stets so behandelt wurden; trotzdem ergab die Mehrzahl der verwendeten Culturen bereits hochgradige Sporulation.

---

[55]) Czaplewski, Arbeiten aus dem Tübinger patholog. anat. Institut von Baumgarten. I., 3, p. 473.

[56]) Annales de l'Institut Pasteur 1887. T. I., No. 7.

[57]) Czaplewski, Ueber „homogene Cultur" und ihre Begründung. Baumgarten's Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen I., 3. 1892.

Bei einer Anzahl von Versuchen vergewisserte ich mich, dass der Verlauf des Mäusemilzbrandes in der Dauer der Krankheit kaum einen Unterschied zeigte, sei es, dass ich das Material von der Agarcultur unverdünnt, oder in mehr oder weniger Flüssigkeit suspendiert, in letzterem Falle mit der Spritze einverleibte. Immer gebrauchte ich die Vorsicht, die sofort nach der Herausnahme aus dem Thermostaten in Wasser von Körpertemperatur verteilten Culturen ohne Verzug zur Impfung zu verwenden, um die Schädigung der Pilze durch die Einwirkung des Wassers nach Möglichkeit zu vermeiden.

Endlich wurden einige Tiere zum Studium der Phagocytose benützt, und zwar, um allen Einwänden zu entgehen, nur solche, welche durch Ueberstehen mehrerer Impfungen mit grossen Dosen eine hohe Resistenz bewiesen hatten. Einmal wurde diesen Tieren das reine Material subkutan beigebracht; anderen wurden Würfelchen von Hollundermark, welche in einer kleinen, von drei Seiten geschlossenen Höhle das Material enthielten, entweder subkutan oder intraperitoneal eingepflanzt.

Eine besondere Besprechung verdienen die Impfversuche mit Milzstückchen eines eben an Milzbrand eingegangenen Tieres. Behring giebt an, dass er den sichersten Erfolg gehabt habe durch Verimpfung von Milzstückchen derselben Species, d. h. in diesem Falle von Ratte zu Ratte; eine gleiche Forderung stellen auch Brieger, Wassermann und Kitasato.

Von der Ueberlegung ausgehend, dass durch Verimpfung von Milzbrandstückchen der Ratten, denen eine so hohe Resistenz zugeschrieben wird, vielleicht ein modifiziertes, sei es verstärktes, sei es abgeschwächtes Virus zur Verwendung käme, habe ich sowohl Milzstückchen eben gestorbener Ratten, wie solche von eben eingegangenen Meerschweinchen zur Uebertragung benützt. Für die Berechtigung obiger Bedenken spricht in der That eine Anzahl meiner Versuche.

Da endlich bei Verwendung von Milzstückchen jene vorher schon bemerkte successive abtötende Serumeinwirkung stattfinden könnte, so zerrieb ich, um noch sicherer zu gehen, in steriler Schale die Milz mit sterilem destilliertem Wasser und injicierte nun entweder mit der Spritze, oder impfte ösenweise. Wenn sich diese Art der Impfung als die entschieden wirksamste herausstellte, so bemerke ich nochmals, dass ich die Resultate doch nicht als ganz reine betrachten möchte, da hier immer eine unbestimmte Menge Toxine mit eingeführt werden. Ausserdem kommt bei Verimpfung von Rattenmilzen noch die Frage in Betracht, ob nicht gleichzeitig die von Hankin aus Rattenmilzen dargestellten Alexine mit in Wirkung

treten. Es zeigte sich nämlich zweifellos ein Unterschied darin, ob ich Milzstückchen an Milzbrand gestorbener Ratten oder von Meerschweinchen verwendete: das aus der Meerschweinchenmilz gewonnene Material besass deletärere Wirkung, als das der Rattenmilz. Freilich ist die Abschätzung dieses Punktes recht schwer. Während die Meerschweinchenmilzen meist eine Unzahl von Bacillen enthalten, fand ich bei Ratten, trotzdem ich Tiere mit hohem Bacillengehalt der Milz wählte, in den inneren Organen stets weniger Bacillen, als bei Meerschweinchen, und dann waren von den vorhandenen stets eine grössere Anzahl in der später zu beschreibenden Weise degeneriert.

Vor Aufführung der Versuche will ich noch angeben, in welcher Weise die Einteilung der Tiere unter die 4 Rubriken weiss, schwarz-weiss, grau und grauweiss, und schwarz geschah und welche Tiere als gross, mittelgross und klein bezeichnet wurden.

Unter weiss verstehen sich von selbst nur rein weisse Tiere. Als schwarz sind nicht nur solche Tiere geführt, welche ganz schwarz oder schwarzgrau waren, sondern auch solche, welche einen weissen Fleck besassen. Derselbe ist bei der so bezeichneten Race nur am Bauch vorhanden und erstreckt sich höchstens bis auf die Hinter- und Vorderschenkel an der Bauchseite. Tiere, deren Seiten oder deren Rücken auch noch weiss waren, wurden stets als schwarz-weisse geführt.

Als gross sind die ausgewachsenen Tiere bezeichnet; ihr Gewicht schwankte zwischen 180 und 320 Gramm; als mittelgross sind alle etwa von der 14. Lebenswoche an aufgeführt; sie haben dann ein Gewicht von 50 Gramm an aufwärts. Alle jüngeren Tiere sind als klein bezeichnet. Die jüngst verwendeten Tiere waren sechswöchig. Bis zur vierzehnten Woche etwa sind die Tierchen noch sehr empfindlich gegen Milzbrand; auch bei den jüngeren der Mittelgrossen tritt in den Versuchen diese Empfindlichkeit noch zu Tage, doch nähern sie sich in dieser Beziehung schon sehr den Erwachsenen.

Es folgen nun die Versuchstabellen zunächst lediglich nach der Race und nach dem Alter aufgestellt.

Bei der 1. Impfung gelangte alles mögliche Material, wie es oben angegeben wurde (Agar-Cultur, Sporen an Kohlenpulver und Seidenfäden, Organstücke und Blut milzbrandkranker Tiere), zur Verwendung. Die verwandten Mengen waren nur kleine und zwar von der kleinsten Menge durch Ueberstreichen der Wundfläche mit Milzbrandmilz, wodurch nur wenig Keime eingeführt werden, an, bis zur Verwendung einer (1 mm im

Durchmesser haltenden) Oese, die mit Agar-Cultur oder wenig befeuchtetem, sporenhaltigem Kohlenstaub angefüllt war.

Mit der Spritze wurde bis zu ein Zehntel ccm Emulsion eingespritzt.

Bei der 2. Impfung war das verwendete Material dasselbe; auch die Dose war die gleiche. Es ging also unter denselben Bedingungen ein Teil Tiere bei dieser Impfung ein, trotzdem sie die 1. Impfung überstanden hatten.

Der Zwischenraum zwischen den einzelnen Impfungen betrug zwischen der ersten und zweiten 1 Monat; zwischen der zweiten und den anderen je 8 Tage.

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtsumme der Gestorbenen	Gesammtsumme der Ueberlebenden		Specialsumme der Gestorbenen		
							absolut	vom Hundert	Grosse	Mittelgrosse	Kleine
1—64	Weisse	64	31	11	22	55	9 von 64	14	26	8	21
65—154	Schwarz-Weisse	90	42	29	19	69	21 von 90	23,4	31	22	16
155—187	Graue und Grau-Weisse	33	19	5	9	21	12 von 33	36,3	11	3	7
188—221	Schwarze	34	23	4	7	7	27 von 34	79,4	3	1	3
	Sa.	221			Sa.	152					

2. Impfung der Ueberlebenden.

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtsumme der Gestorbenen	absolut	vom Hundert	Grosse	Mittelgrosse	Kleine
	Weisse	9	5	3	1	6	3 von 9	33,3	4	2	0
	Schwarz-Weisse	21	11	7	3	14	7 von 21	33,3	8	4	2
	Graue und Grau-Weisse	12	8	2	2	7	5 von 12	41,6	5	1	1
	Schwarze	27	20	3	4	6	21 von 27	77,7	3	2	1
	Sa.	69			Sa.	33					

3. Impfung der nach der zweiten Impfung Ueberlebenden.

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtsumme der Gestorbenen	absolut	vom Hundert	Grosse	Mittelgrosse	Kleine
	Weisse	3	1	1	1	1	2 von 3	66,6	0	0	1
	Schwarz-Weisse	7	3	3	1	4	3 von 7	42,8	1	2	1
	Graue und Grau-Weisse	5	3	1	1	1	4 von 5	80,0	0	0	1
	Schwarze	21	17	1	3	4	17 von 21	81,0	2	0	2
	Sa.	36			Sa.	10					

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtsumme der Gestorbenen	Gesammtsumme der Ueberlebenden: absolut	Gesammtsumme der Ueberlebenden: vom Hundert	Specialsumme der Gestorbenen: Grosse	Specialsumme der Gestorbenen: Mittelgrosse	Specialsumme der Gestorbenen: Kleine
4. Impfung der nach der dritten Impfung Ueberlebenden.											
	Weisse	2	1	1	0	0	2 von 2	100	0	0	0
	Schwarz-Weisse	3	2	1	0	1	2 von 3	66,6	1	0	0
	Graue und Grau-Weisse	4	3	1	0	1	3 von 4	75	0	1	0
	Schwarze	17	15	1	1	4	13 von 17	76,5	2	1	1
	Sa.	26			Sa.	6					
5. Impfung der nach der vierten Impfung Ueberlebenden.											
	Weisse	2	1	1	0	1	1 von 2	50	0	1	0
	Schwarz-Weisse	2	1	1	0	1	1 von 2	50	0	1	0
	Graue und Grau-Weisse	3	3	0	0	1	2 von 3	67	1	0	0
	Schwarze	13	13	0	0	3	10 von 13	76	3	0	0
	Sa.	20			Sa.	6					
6. Impfung der nach der fünften Impfung Ueberlebenden.											
	Weisse	1	1	0	0	1	0 von 1	0	1	0	0
	Schwarz-Weisse	1	1	0	0	1	0 von 1	0	1	0	0
	Graue und Grau-Weisse	2	2	0	0	0	2 von 2	100	2	0	0
	Schwarze	10	10	0	0	6	4 von 10	40	6	0	0
	Sa.	14			Sa.	8					

NB. Bei Impfung 6 werden die schwarzen Tiere mit der doppelten Dosis der übrigen infiziert.

Bei der dritten Impfung wurde nur noch die Spritze verwendet und $^{2}/_{10}$ ccm Emulsion injiciert. Es gingen nun wieder Tiere ein, welche die 2. Impfung überstanden hatten.

Um mich zu überzeugen, ob dies durch die verstärkte Dosis bewirkt sei, ging ich bei der 4. Impfung wieder auf die zuerst verwendete Dosis von $^{1}/_{10}$ ccm zurück. Nun starb wieder eine Zahl von Tieren, welche trotz Einverleibung einer grösseren Dosis der 3. Impfung nicht erlegen waren. Dieses Resultat könnte entweder daran liegen, dass die Zwischenzeit zwischen

beiden Impfungen zu kurz war, oder dass die Tiere, durch die früheren Impfungen krank gemacht, nun empfänglicher geworden waren. Mit den früheren Autoren befinde ich mich also in sofern im Einverständnis, als damit bewiesen ist, dass durch *vorangehende Impfungen eine Immunisierung nicht stattgefunden hat.*

Bei der 5. Impfung wurde die doppelte Dosis der dritten, also 0,4 ccm Emulsion verwandt, dasselbe bei der 6. Impfung, doch mit der Modification, dass die schwarze Race hierbei mit der doppelten Dosis als die übrigen Tiere, also mit 0,8 inficiert wurde.

Aus den Tabellen geht Folgendes hervor:

1. Die Ratten erliegen der Milzbrandimpfung mit kleinen Dosen zu annähernd *Vier Fünfteln.*

2. Von dem resistenteren *Fünftel* erliegt die grösste Mehrzahl den wiederholten Impfungen, sowohl bei gleichbleibender, als besonders bei steigender Dosis.

3. Eine *Immunisierung* durch vorangegangene Impfung findet *nicht* statt. Vielmehr sprechen eine Anzahl Versuche dafür, dass wiederholte Impfungen die Tiere widerstandsloser machen.

4. Die Resistenz der einzelnen Racen ist trotz *gleicher Abstammung, gleichen hygienischen Verhältnissen* und *gleichen Versuchsbedingungen* eine verschiedene.

Am resistentesten ist die *schwarze Race,* ihr nahestehend die *graue.* Am widerstandslosesten sind *weisse Ratten.*

5. Auf Hundert berechnet überleben — ohne Rücksicht auf das Alter —

Von der *weissen* Race: 14 Procent,
„ der *schwarz-weissen* Race: 23,4 Procent,
„ der *grauen* und *grauweissen* Race: 36,3 Procent,
„ der *schwarzen* Race: 79,4 Procent.

Die vier Racen verhalten sich also in ihrem Resistenzgrade etwa wie: $1 : 1\frac{3}{4} : 2\frac{3}{4} : 5\frac{1}{2}$.

6. Die von den widerstandsloseren *weissen* und *schwarzweissen Racen* nach der ersten Impfung überlebenden Tiere besitzen einen wesentlich höheren Resistenzgrad, als wie er nach der Berechnung unter Ziffer 5 dieser Race zukommen würde.

Man findet unter ihnen fast unempfängliche Tiere, die erst der Impfung mit relativ grossen Dosen erliegen. Diese Tiere pflegen bei der Sektion die Erscheinungen des nachher zu beschreibenden *chronischen Rattenmilzbrandes* zu bieten.

7. Die Ratten können demnach *nicht als unempfänglich* bezeichnet werden. Sie sind mit wenigen Ausnahmen widerstands-

fähiger, als weisse Mäuse, denen nur kleine Tiere gleichkommen. Ein weiterer Unterschied ist die relativ verschiedene Resistenz einzelner Individuen („individuelle Potenz"), die so weit geht, dass man nie wie bei der Maus vorhersagen kann, ob das Tier der Impfung erliegen wird oder nicht.

8. Dieser Punkt der verschiedenen Resistenz einzelner Individuen wird bei späteren Versuchen stets berücksichtigt werden müssen. Durch geeignete Zuchtwahl und geeignete Fütterung wird man in der Lage sein, relativ sehr verschieden widerstandsfähige Stämme heranzuziehen. Dieser Punkt erklärt in genügender Weise die abweichenden Resultate der Autoren.

Was nun die Dauer der Erkrankung anbetrifft, so ist dieselbe bei den einzelnen Tieren eine ausserordentlich verschiedene. Wir finden Tiere, die bereits gleichzeitig mit den Controllmäusen nach 15 Stunden eingingen; die längste Lebensdauer war 16 Tage. Dabei schien sich die Dauer der Erkrankung bei gleicher Dosis der injicierten Menge nicht nach dem Körpergewicht zu richten, denn Tiere von besonderer Grösse, bis zu 300 Gramm schwer, waren oft gleichzeitig mit den Controllmäusen tot, während kleine Tiere, die kaum das Doppelte des Gewichtes der Controllmaus zeigten, also etwa 50 Gramm wogen, sehr lange der Infektion trotzten. Ob die Tiere subkutan geimpft wurden, indem ihnen ösenweise das Material in eine Hauttasche eingerieben wurde, oder ob es subkutan oder intraperitoneal injiciert wurde, blieb sich vollständig gleich. Die längste Krankheitsdauer von 16 Tagen zeigte eine mit der Spritze subkutan infizierte Ratte. Auch das Material schien für die Erkrankung nicht von sehr grosser Bedeutung zu sein.

Bei Verwendung von reinem Sporenmaterial erfolgten die ersten Todesfälle bei 2 weissen Ratten gleichzeitig mit der Controllmaus nach 25 Stunden; die längste Dauer waren 12 Tage. Eine ganz ähnliche Dauer zeigte sich einmal bei Verwendung einer Agar-Culturemulsion; von 25 Tieren, welche wie die Controllmaus mit $^1/_{10}$ ccm geimpft wurden, fanden sich schon nach 16 Stunden gleichzeitig mit der in gleicher Weise geimpften Controllmaus 9 Tiere tot vor. Es überlebte die Impfung mit diesem anscheinend höchst virulenten Material nur eine einzige Ratte, indem alle übrigen nach längerer oder kürzerer Zeit zu Grunde gingen; die längste Krankheitsdauer zeigte eine schwarze Ratte, welche erst nach 13 Tagen starb. Auch dieses Material enthielt Sporen.

Am rapidesten pflegte der Tod einzutreten bei Verwendung von Milzen eben gestorbener Meerschweinchen, welche

mit einer 24stündigen Cultur eines von einer Ratte gewonnenen Milzbrandes geimpft waren. Die Milzen wurden fein verrieben und in Wasser verteilt. Von dieser bacillenreichen Mischung wurden $^1/_{10}$ ccm mit der Spritze injiciert. Der Tod erfolgte bei dieser Impfweise stets rasch und zwar innerhalb 16 Stunden bis 5 Tagen; von 15 so behandelten Tieren (8 weisse, 7 schwarz-weisse) überlebte kein einziges die Impfung. Trotz dem bei einigen Tieren so ausserordentlich rapiden Verlauf der Erkrankung war doch die Milz oft kolossal vergrössert.

Es macht mir den Eindruck, als ob in dieser Weise gewonnenes Material die grösste Virulenz besässe; schon die Meerschweinchen, welche mit einer Spur einer 24stündigen Agar-Cultur von Rattenmilzbrand geimpft wurden, pflegten rascher einzugehen, als mit anderem Material geimpfte Tiere.

Ganz auffälligerweise zeigten dagegen Meerschweinchen, welche mit ziemlichen Mengen von Blut ($^1/_{10}$—$^5/_{10}$ ccm) einer eben an Milzbrand eingegangenen schwarzen Ratte geimpft wurden, eine auffallend langsam verlaufende Erkrankung; sie starben erst am 3. Tage, während die erstgenannten Tiere, welche mit der vom Blut gezüchteten Agar-Cultur in derselben Weise infiziert waren, meist schon nach 24—26 Stunden starben. Wie schon bemerkt, war auch die Körpergrösse nicht so ausschlaggebend für die Dauer der Erkrankung; es waren durchaus nicht die kleinsten und schwächlichsten Tiere, welche zuerst starben.

Durch Vergleichung der Krankheitsdauer der gewogenen Controllmaus mit der Krankheitsdauer der gewogenen der Krankheit erlegenen Ratten bei Verwendung gleich grosser Mengen von Milzbrandmaterial einer und derselben Provenienz konnten direkte Verhältniszahlen ermittelt werden.

Bei einer Versuchsreihe, in der die folgenden Gewichte vertreten waren, erhielten Controllmaus und Ratten je $^1/_{10}$ ccm Agar-Cultursuspension.

Maus	25,0	+ 24 Stunden,
weisse Ratten	200,0	+ 24 Stunden,
	180,0	+ 3 Tagen,
	156,0	+ 4 Tagen,
	132,0	+ 24 Stunden,
	112,0	+ 2 Tagen,
	99,0	+ 26 Stunden,
graue Ratte	85,0	+ 3 Tagen,
weisse Ratte	51,0	+ 3 Tagen,
schwarze Ratte	250,0	+ 4 Tagen,
schwarz-weisse Ratte	230,0	+ 5 Tagen,

schwarz-weisse Ratte 195,0 + 4 Tagen,
schwarz-weisse Ratte 145,0 + 33 Stunden,
schwarze Ratte 60,0 + 2 Tagen,
schwarz-weisse Ratte 45,0 + 36 Stunden.

Es folgt daraus:

1. Dass die Dauer der Milzbranderkrankung sich nicht nach dem Körpergewicht der Ratten richtet.

2. Dass es Ratten giebt, welche wesentlich empfänglicher sind als Mäuse; in dieser Versuchsreihe zeigt sich die weisse Ratte von 200 Gramm 8mal empfänglicher für Milzbrand als die Maus.

Aehnliche Resultate erhielt ich auch bei schwarz-weissen und grauen Tieren, während schwarze besonders sich fast durchgängig resistenter erwiesen als Mäuse. Dies erläutert in schönster Weise folgender Versuch:

Maus 20 gr. erhält 2 Oesen Agar-Cultur-Emulsion. Desgleichen:
1. schwarze Ratte 60,0 grm,
2. schwarze Ratte 35,0,
3. schwarze Ratte 33,0,
4.—8. 5 schwarze Ratten etwa 30,0.

Davon stirbt Ratte 1, 4 und 5, darunter also die leichtesten Tiere, nach 4 Tagen, während die Controllmaus nach 25 Stunden tot ist. Die etwa anderthalb mal so schweren Ratten sind also etwa 4- bis 5mal so widerstandsfähig gewesen, als die Maus. Wie jedoch schon die Besichtigung der Tabelle ergiebt, ist dieses Verhalten keineswegs ein gesetzmässiges.

Schliesslich muss ich noch auf einen Punkt aufmerksam machen, der auch bereits von den früheren Forschern allseitig anerkannt wird; es ist das die grosse Empfänglichkeit junger Tiere bis etwa zur 14. Lebenswoche für Milzbrand. Unter ihnen war nur eine kleine schwarze Ratte, welche 4 Impfungen vertrug, wie sich denn auch schon aus der Tabelle der 1. bis 3. Impfung ergiebt, dass kleine schwarze Ratten eine relativ hohe Resistenz besitzen. Sonst aber sind die Tierchen ausserordentlich empfindlich und erliegen der Infektion mit minimalsten Dosen. Von 57 subkutan oder mit der Spritze geimpften Tieren starben 47; von den übrigbleibenden 10 gingen nach wiederholter Impfung 5 und von diesen wieder nach der 3. Impfung 4 ein, so dass für eine 4. Impfung nur eine kleine schwarze restierte, welche dieser erlag.

Wenn ich endlich noch eine Zeit als mittlere Krankheitsdauer feststellen soll, so ist dies bei den sehr grossen Schwankungen zwischen 16 Stunden und 16 Tagen und bei der Unabhängigkeit von der Grösse und dem Alter der Tiere recht

Farbe der Versuchstiere	Stück-Zahl	An Kohlenpulver angetrocknete Sporen.		An Seidenfäden angetrocknete Sporen.		Bereibung der glatten Wundfläche mit Milz von Meerschweinchen.		Organstücke: Milz von Meerschweinchen.		Organstücke: Milz von Ratten.		Blut vom Meerschweinchen.		1/10 Agar-Cultur-Susp.		Gestorben am frühesten nach? Zeit.	Impfmaterial.	Gestorben am spätestens nach? Tagen.	Impfmaterial.	Gesammtzahl der Gestorbenen.
		Zahl der geimpft.	davon gestorb.	Zahl der geimpft.	davon gestorb.	Zahl der geimpft.	davon gestorb.	Zahl der geimpft.	davon gestorb.	Zahl der geimpft	davon gestorb.	Zahl der geimpft.	davon gestorb.	Zahl der geimpft.	davon gestorb.					
Weisse	6	15	**11**	2	**1**	6	**6**	8	**8**	2	**0**	2	**2**	29	**27**	4 nach 16 Std.	Meerschw. Milz. Agar-Cultur	1 nach 12 Tagen	Agar-Cultur	**55**
Schwarz-Weisse	90	26	**18**	3	**2**	9	**8**	7	**7**	3	**2**	4	**4**	38	**28**	7 nach 16 Std.	Agar-Cultur	1 nach 15 Tagen	Sporen-Pulver	**69**
Graue und Grau-Weisse	33	9	**5**	—	—	1	**1**	3	**3**	—	—	—	—	20	**12**	2 nach 36 Std.	Sporen-Pulver	2 nach 9 Tagen	Agar-Cultur	**21**
Schwarze	34	8	**2**	3	—	4	**3**	—	—	3	**0**	2	**0**	14	**2**	1 nach 36 Std.	Agar-Cultur	1 nach 13 Tagen	Agar-Cultur	**7**
	221	58	**36**	8	**3**	20	**18**	18	**18**	8	**2**	8	**6**	101	**69**					**152**

schwierig. Es erfolgt die grösste Zahl von Todesfällen am dritten Tage; vorher erliegen meist nur kleinere und besonders weisse Tiere; nachher meist Erwachsene besonders der dunklen Racen.

In vorstehender Tabelle gebe ich eine Uebersicht des für die erste Impfung gebrauchten Materials.

Pathologie und pathologische Anatomie des Rattenmilzbrandes.

Nach unseren Versuchen erliegen also etwa vier Fünftel der Ratten dem Milzbrand und nur ein Fünftel erweist sich resistenter. Wir wollen nun die Erscheinungen etwas näher schildern, unter denen die Tiere starben.

Während Mäuse bald nach der Infektion Krankheitserscheinungen zeigen, bemerkt man bei den geimpften Ratten zunächst nichts Abnormes. Die Tiere springen nach wie vor munter in ihrem Käfig herum und ihre Fresslust ist so gross wie vorher. Bei einigen beobachtet man später verminderte Lebhaftigkeit; die Tiere wandern langsamer und mit gesträubten Haaren umher; oft aber sieht man kaum etwas von diesen stets nur sehr kurze Zeit währenden Symptomen; vielmehr fallen die Tiere plötzlich auf die Seite; angestossen, erheben sie sich nur mit Mühe und schleppen sich durch den Käfig, bis sie erschöpft wieder hinfallen. Die Respiration ist beschleunigt und wird immer oberflächlicher; die Mattigkeit nimmt zu und wenn man die Tiere in diesem letzten Stadium anfasst, machen sie kaum noch Abwehrbewegungen; wanken sie noch einmal durch den Käfig, so schleppen sie sich mühsam auf den Vorderpfoten fort, so dass es scheint, als wären die schlaff nachgeschleppten hinteren Extremitäten gelähmt. Unter schnappenden Athembewegungen gehen schliesslich die Tiere, auf der Seite liegend, ein.

Auch noch ein zweiter Punkt spricht, wie ich gleich hier erwähnen möchte, für lähmungsartige Erscheinungen. Bei der Sektion findet man bei einer grossen Zahl von Tieren die Blase prall gespannt und mit blutigem Urin gefüllt; an der Harnröhre sitzt oft ein Tröpfchen dieses blutigen Urins. Es ist dies ein Zustand, wie er als Ischuria paradoxa bei verschiedenen Rückenmarkserkrankungen gefunden wird.

Wie schon früher erwähnt wurde, sind es nicht etwa nur die kleineren und schwächlicheren Tiere, welche der Milzbrandimpfung erliegen, sondern oft die grössten. Dasselbe gilt für die Krankheitsdauer. Während kleine und schwächliche

Tiere die Impfung ganz oder sehr lange überlebten, gingen riesige Tiere sehr rasch ein, wie es auch schon von den 200 gr schweren weissen Ratten bemerkt ist. Irgend eine Gesetzmässigkeit war jedoch auch hier in keiner Weise zu finden.

Wie ist nun das Verhalten bei wiederholter Impfung? Tritt dabei eine Immunisierung ein?

Während nach Metschnikoff[58]) und Czaplewski[59]) die Mehrzahl der Tauben durch wiederholte Impfungen resistenter zu werden scheinen, kann ich dies für Ratten nicht ohne Weiteres behaupten, wenn auch Einiges dafür zu sprechen scheint. Unter meinen Ratten hatte ich Individuen, die 6 Impfungen vertrugen und bei denen fast bei jeder Impfung die Dosis verstärkt wurde. Es könnte dies den Eindruck machen, als ob in der That die Tiere von Impfung zu Impfung immuner geworden wären; ich glaube jedoch nicht, dass man diese Thatsache so auslegen darf; mir will es vielmehr scheinen, dass die zuletzt angewendete grösste Dosis, wenn sie gleich zuerst verwandt worden wäre, die Tiere auch schon getötet haben würde; ich meine dies daraus schliessen zu dürfen, weil es gelang, Tiere, welche grosse Dosen anscheinend gut ertragen hatten, später durch bedeutend kleinere zu töten. Aus diesem Verhalten dürfte man eher auf eine Erhöhung der Disposition schliessen; ob jedoch eine solche statt hat, ist schwer zu entscheiden, da man andererseits Tiere sechs mal mit grossen Dosen infizieren kann, ohne sie zu töten.

Also auch hier fehlt die Gesetzmässigkeit, so dass es schwer ist, sich ein Urteil zu bilden.

Eine weitere Frage ist es, ob die Lebensfähigkeit der Bacillen bei den einzelnen Tieren, je nach der Dauer der Erkrankung, in verschiedener Weise beeinflusst worden ist.

Um zu erforschen, ob die in Ratten übertragenen Bacillen ihre Lebensfähigkeit behalten haben, und ob ihre Virulenz verstärkt oder abgeschwächt wurde, habe ich einerseits Organstücke von eben an Milzbrand gestorbenen Ratten auf andere verimpft, andererseits Culturen zur Impfung verwendet, die von Rattenblut auf Agar gewonnen und 12 bis 24 Stunden bei Körpertemperatur gehalten wurden. Endlich wurden von jedem Todesfalle unter meinen Ratten Agar-Culturen aus Herzblut, Milz, Leber, Lunge, Niere und Peritonealflüssigkeit angelegt.

---

[58]) Metschnikoff, Annales de l'institut Pasteur, 1891.

[59]) Czaplewski, Ueber die Immunität der Tauben gegen Milzbrand. Zeitschrift für Hygiene XII., 3, 1892.

In den Fällen, bei welchen Exsudate in der Brust vorkamen, wurden auch diese culturell untersucht und endlich in mehreren Fällen der Urin.

Von sämmtlichen Tieren erhielt ich Culturen aus Blut und inneren Organen. Dieselben waren aber in keinem Falle sehr üppige, vielmehr sah man nach 12 Stunden auf der schrägen Agarfläche nur isolierte Colonien, oft ausserordentlich wenig, die aber bald sehr energisch wuchsen und sehr rasch die ganze Agarfläche mit ihrem Rasen bedeckten; also gewiss das beste Zeichen für die Lebensfähigkeit der gewonnenen Bacillen. Vom Blut erhielt man oft durch Ausstrich mit der Nadel nur 4 bis 5 Colonieen, doch fehlten diese fast niemals. In den einzigen 4 Fällen, wo ich keine Culturen aus Herzblut (und aus den übrigen Organen) erhielt, handelte es sich um Ratten, die mit Fleischextrakt in einer später zu beschreibenden Weise behandelt waren.

Nur in einigen wenigen Fällen war das Wachsthum der gewonnenen Culturen weniger üppig, ja geradezu kümmerlich und die Culturen vertrockneten rascher, als die anderen. Leider habe ich nicht darauf geachtet, ob in allen Fällen, wie ich es in einem Falle konstatieren konnte, diese Culturen von Tieren stammten, bei denen die schwarze Farbe dominirte; dann wäre damit ein Zusammenhang zwischen ihrer höheren Resistenz den anderen Racen gegenüber und der schädigenden Wirkung ihrer Körpersäfte auf die Milzbrandbacillen bewiesen.

Aus der Peritonealflüssigkeit und den pleuritischen Exsudaten gingen die Culturen nicht immer an, doch versagten sie fast in keinem Falle, wo ich mich zum Ausstreichen einer Oese von 1 mm Durchmesser bediente; die Bacillen dürften sich also in diesen Exsudaten meist in so geringer Menge befinden, dass sie nur mit einer erheblichen Menge von Impfmaterial nachzuweisen sind. Allerdings fanden sich in einigen wenigen Fällen in einem sanguinolenten pleuritischen Exsudate so viele, dass sie schon mikroskopisch nachweisbar waren.

Besondere Aufmerksamkeit verlangte der culturelle Nachweis der Bacillen im Harn; er gelang aber stets, wenn ich steril die Blase abklemmte und gefüllt ausschnitt und dann einige Tropfen Harn auf die Agarfläche fallen liess. Die wenigen Colonieen, welche dann angingen, wuchsen stets recht üppig. Ob es sich dabei allerdings nicht um Keime gehandelt hat, die durch die bei der Exstirpation unvermeidliche Blutung in den Harn gelangt waren, vermag ich nicht zu entscheiden.

Es wurden schliesslich Versuche darüber angestellt, wie

viel Stunden nach der Impfung Bacillen im Blut culturell nachweisbar waren.

Das war in der Regel schon nach 4 Stunden der Fall, und zwar fanden sie sich ausserordentlich viel reichlicher, als sonst im Blut, wenn das Material mit der Spritze injicirt worden war. Auch nach sechs Stunden ist der Befund noch derselbe, und wenn auch dann anscheinend die Zahl der Keime im Blut abnimmt, so lassen sie sich doch selbst nach dem Tode stets noch sehr gut nachweisen, wie schon bemerkt wurde.

Es steht das also im Gegensatz zu den Befunden Czaplewski's bei Tauben, der Bacillen kurze Zeit nach der Impfung nur noch an der Impfstelle vorfinden konnte, ja in einem Falle selbst an der Impfstelle nach 4 Stunden keine mehr nachzuweisen vermochte, trotzdem er die kolossale Dosis von 1 Spritze Agar-Cultursuspension injiciert hatte; sie stimmen dagegen mit den Befunden Metschnikoff's[60]) überein, der meist noch nach 24 Stunden, ja sogar noch nach 6 Tagen Bacillen nachweisen konnte.

Dass sich bei meinen Versuchen die Milzbrandbacillen oft lange im Körper der Ratten lebenskräftig erhalten können, beweisen die Todesfälle, die erst nach 16 Tagen erfolgten. Da ich sporenhaltiges Material benutzte, so ist nach den Untersuchungen von Wissokowicz[61]) dies nicht wunderbar, der nachwies, dass Sporen lange im Tierkörper latent bleiben können.

Gehen nun Sporen im Körper immuner Ratten unter? Für Tauben hat Weyl[62]) den Beweis erbracht, dass selbst Sporen im Körper immuner Tiere zu Grunde gehen und zwar meist in 6 Tagen. Bei Ratten experimentirte ich nun zum Teil mit reinem Sporenmaterial, meistens aber mit stark sporenhaltigen Agar-Culturen; beide Fälle unterschieden sich im Krankheitsverlauf gar nicht, die Sporen scheinen ohne jede Mühe auskeimen zu können; denn nie fand sich an der Infektionsstelle Andeutung von Ablagerung solcher.

Auch bei der Verimpfung von sporenhaltigen Seidenfäden zeigte sich kein bedeutender Unterschied.

Was die Befunde an der Impfstelle betrifft, so fand ich nur in seltenen Fällen daselbst Oedem, dann aber stets in grosser Ausdehnung. Hatte man mit der Spritze unter die Rückenhaut an der Schwanzwurzel eingespritzt, so sah man in

---

[60]) Annales de l'Institut Pasteur 1890, No. 2.
[61]) Zeitschrift für Hygiene, Bd. 1.
[62]) Weyl, Zeitschr. f. Hyg. XI., Heft 3. 381.

diesen Fällen den Ileopsoas sulzig infiltriert und auf ihm ein gallertiges, Eiterkörperchen enthaltendes, zitterndes retroperitoneales Exsudat, welches die Nieren oft förmlich einhüllte. Bacillen waren darin massenhaft enthalten. Mir schien es, als ob diese kolossalen Oedeme nicht etwa bei langer Dauer der Erkrankung, sondern vielmehr eher bei recht rapidem Verlauf auftraten. Eine Regel über ihr Erscheinen aufzustellen ist nicht möglich, denn unter 20 völlig in der gleichen Weise behandelten Tieren trat es vielleicht nur bei einem einzigen auf.

Kleinere Oedeme an der Impfstelle fanden sich mit Vorliebe bei den nicht mit der Spritze, sondern subkutan mit der Oese geimpften Tieren. Nach einigen Stunden bildete sich bei diesen Tieren ein allmälig grösser werdendes Knötchen aus, welches meist schon nach 24 Stunden sich verkleinerte und unter allmäliger Verhärtung schwand. Besonders ausgesprochen konnte ich diese nach einigen Tagen etwa erbsengrossen, fast knorpelharten Knötchen an einigen schwarzen Tieren beobachten. Auch schien es, als ob bei diesen die Knötchen zu ihrer Entwickelung längere Zeit brauchten. Der Inhalt dieser Knötchen wurde mehrfach während des Lebens zu verschiedenen Zeiten in Deckgläschenpräparaten untersucht.

Es fanden sich kurze Zeit nach der Impfung darin Bacillen in grösserer oder geringerer Zahl, aber trotz Anwesenheit oft reichlicher Leukocyten stets extracellulär.

Die an Milzbrand verendeten Tiere gaben einen sehr wechselnden Sektionsbefund, der jedoch mit einer gewissen wenn auch nicht absoluten Regelmässigkeit bei den einzelnen Rassen wiederzukehren pflegt; wenigstens bieten in der grossen Zahl der Fälle die weissen Ratten ein so abweichendes Bild von den schwarzen und grauen, dass es den Eindruck macht, als seien diese beiden Rassen Typen für zwei verschiedene Milzbranderkrankungen dieser Nager.

Zwischen beiden Typen stehen, bald dem einen, bald dem anderen Typus mehr sich nähernd, die grau- und schwarzweissen; jedoch möchte ich betonen, dass von einer absoluten Gesetzmässigkeit dieser beiden Typen nicht die Rede ist, dass sich jedoch die Aufstellung derselben zahlengemäss rechtfertigen lässt, indem die grössere Mehrzahl der Vertreter den für die Rasse als typisch aufgestellten Befund bieten.

Diese Regeln gelten aber nur für die brotfressenden Ratten, wie ich jetzt schon hervorheben möchte.

Da der bei den verschiedenen Rassen, der weissen und der dunklen Rasse, sich bietende Befund in gewissem Zu-

sammenhange mit dem verschiedenen Resistenzgrade derselben stehen dürfte, der ja, wie nachgewiesen, für die dunkle Rasse ein wesentlich höherer ist, als für die weisse, so darf es nicht Wunder nehmen, wenn Fleischfresser im Allgemeinen sich dem zweiten Typus anschliessen, da es gelingt, Ratten durch Fleischfütterung entschieden resistenter zu machen; mit anderen Worten: Bei Fleischfressern sind überhaupt die beiden Typen nicht zu unterscheiden, vielmehr verläuft die Erkrankung unter dem Bilde des Milzbrands der dunkeln resistenteren Rasse.

Die weissen Ratten geben im allgemeinen das Bild, wie es bei Mäusen, die am Milzbrand gestorben sind, gefunden wird.

Vor Allem ist es die oft enorme Vergrösserung der Milz, welche den Befund dem bei Mäusen ähnlich macht, ferner eine Vergrösserung der Leber und leichter Darmkatarrh.

Bei allen Rassen fand sich stets die Blase mit einem blutigen Harn erfüllt. Die Niere ist gleichfalls gross und geschwollen.

Was die Milzvergrösserung anbetrifft, so stimmen meine Beobachtungen nicht ganz mit denen von Metschnikoff überein, der eine mit der Dauer der Erkrankung wachsende Vergrösserung dieses Organes konstatierte. Bei einer am vierten Tage eingegangenen Ratte fand sich eine Milz, welche 6 cm lang war.

Eine ausserordentlich resistente schwarze Ratte, welche erst nach mehreren Impfungen zu Grunde ging, hatte eine Milz von nicht weniger als $7^3/_4$ cm, welche sich aus dem Hypochondrium quer über das Abdomen erstreckte, wohl die grösste bisher bei Ratten beobachtete Milz. Das Tier war sehr kräftig und wog 320 gr.

Andererseits aber fanden sich auch Milzvergrösserungen schon nach ausserordentlich rapidem Verlauf; so hatte eine weisse Ratte, welche schon nach 18 Stunden starb, eine Milz von 5 cm.

Während nun bei weissen Ratten nach langem Verlauf der Krankheit die Milzen meist mehr oder weniger beträchtlich geschwollen erscheinen, sind sie bei schwarzen Tieren und bei Fleischfressern trotz oft sehr langer Dauer der Erkrankung gar nicht oder nur in sehr geringem Grade vergrössert.

Dass von dieser Regel Ausnahmen vorkommen, beweist jene oben angeführte schwarze Ratte mit kolossaler Milz; allerdings scheint bei der dunklen Rasse eine stärkere Vergrösserung der Milz erst dann aufzutreten, wenn die Erkrankung sehr chronisch

verläuft, d. h. wenn die Tiere erst nach wiederholten Impfungen sterben. Es fügt sich dann die dunkle Race auch unter das Gesetz, dass mit der Dauer der Erkrankung die Milz wächst; in Hinsicht auf die weisse Rasse sind aber die Termine ausserordentlich hinausgerückt. Man kann sich bei der Sektion solcher Tiere des Gedankens nicht erwehren, dass die Milz ein Abwehrorgan des Körpers gegen die Infection darstelle. Diese Ansicht ist in der That für den Tetanus durch Tizzoni und Cattani [63]) bewiesen worden, dadurch, dass sie zeigten, dass beim Tetanus die Milz einen grossen Anteil an der Immunisierung hat, indem dieselbe entweder direkt die immunisirende Substanz des Serums bildet oder eine Umwandlung der injicierten Bakterienprodukte bewirkt.

Ob diese letztere Ansicht nicht auch für den Milzbrand der Ratten zutreffend ist, lässt sich nicht ohne weiteres von der Hand weisen. Dass der Milz bei diesen Tieren eine wichtige Rolle zufällt, ist aber sehr wahrscheinlich.

Den zweiten Typus der Milzbranderkrankung bietet die dunkle Rasse. Wie schon bemerkt, fehlt hier meist die Milzschwellung, oder bleibt doch in sehr bescheidenen Grenzen.

Das Typische sind hier reichliche seröse pleuritische Exsudate, meist sanguinolent, nie eitrig, welche die Lungen, die oft viele Haemorrhagieen zeigen, stark zusammendrücken.

Die Lungen erscheinen auch in den Fällen, wo das Exsudat nur klein ist — zu fehlen scheint es nur in den seltensten Fällen — marmorirt.

Nur bei einer einzigen weissen Ratte, die mit Fleisch gefüttert war, und erst am 6. Tage einging, fand sich ein namhaftes pleuritisches Exsudat. Marmorirte Lungen konnte ich in mehreren Fällen konstatiren, oft zugleich mit einem sehr geringen Erguss in die Pleura. Immer aber fanden sich die Exsudate regelmässiger und reichlicher bei der schwarzen Rasse als bei der weissen.

Trotz der langen Dauer der Erkrankung hatte das obengenannte weisse Tier eine sehr kleine Milz. Dies entspricht auch den Befunden bei allen anderen Tieren. Jedesmal, wenn sich ein namhaftes Exsudat in der Brust vorfand, fehlte eine

---

[63]) G. Tizzoni u. G. Cattani, Ueber die Wichtigkeit der Milz bei der experimentellen Immunisierung des Kaninchens gegen Tetanus. Fortsch. d. Medic. 1892.

Tizzoni e Cattani, L'immunitá contro il tetano, studiata negli animal molto recetivi per questa infezione. (Cavia, coniglio, topo). Riforma med. 1891.

stärkere Vergrösserung der Milz. Dieselbe blieb sonst, wenn sie überhaupt vorhanden war, in den bescheidensten Grenzen. Der Befund pflegte — mit einigen sehr wenigen Ausnahmen — so konstant zu sein, dass ich schon nach Eröffnung der Bauchhöhle den Befund in der Brusthöhle vorhersagen konnte.

Ausser diesen beiden gewöhnlichen Typen der Milzbranderkrankung bleibt endlich noch ein dritter zu schildern übrig, der verglichen mit der Milzbranderkrankung anderer Tiere, ganz vereinzelt dasteht.

Dieser dritte Typus tritt nur bei den resistenteren Ratten auf und zwar konnte ich ihn nur an bunten beobachten und zwar wieder nur bei solchen, welche erst der 4., 5. oder 6. Impfung erlegen waren; ich möchte diese Art von Erkrankung als „chronischen Rattenmilzbrand" bezeichnen.

Eröffnet man bei solchen Tieren die Bauchhöhle, so fällt zunächst die oft kolossal, bis auf das Anderthalbfache ihres sonstigen Volumens vergrösserte Leber auf.

An ihrer Oberfläche bemerkt man, je nachdem der Prozess mehr oder weniger fortgeschritten ist, eben sichtbare, kaum Stecknadelkopf- bis Linsen-grosse und noch grössere, gelbliche Stellen von meist unregelmässiger Gestalt, wenn sie grösser und rundlich, so lange sie klein sind. Diese gelben Flecken finden sich teils in geringer, dann aber wieder in enormer Zahl, so dass das ganze Organ wie gesprenkelt erscheint.

Beim Einschneiden sieht man, dass diese gelben Verfärbungen das ganze Organ durchsetzen; das normale Lebergewebe kann so bis auf ein sehr geringes Maass reduziert sein.

Im Zupfpräparat erscheinen die Leberzellen gequollen, bestäubt, oft mit grossen Fetttropfen durchsetzt, so dass die Kerne nicht mehr sichtbar sind, der Gewebssaft ist mit grösseren und kleineren Fetttropfen gemischt. Fügt man concentrirte Essigsäure oder Kalilauge zu, so treten schon vorher undeutlich sichtbare, vollständige Filze von Bacillen zu Tage, zwischen deren Maschen die degenerirten Leberzellen eingeschlossen liegen. Die Bacillen erscheinen gebogen, gequollen und verkümmert. Dass jedoch die Lebensfähigkeit nicht erloschen ist, beweisen Culturen, die, von solchen nekrotischen Partieen angelegt, wachsen. Es dürften also demnach, soweit sich hieraus überhaupt ein sicheres Resultat folgern lässt, wenigstens eine Anzahl der Bacillen als lebende zu betrachten sein.

Betrachtet man die Milz solcher Tiere, die meist gleichfalls beträchtlich vergrössert ist, so hat man denselben Befund

nur in wesentlich geringerem Grade, so dass es oft in den nicht so ausgesprochenen Graden nicht leicht ist, die Anwesenheit dieser Nekrosen zu konstatiren. Auch hier dokumentirt sich die Nekrotisirung in eben erkennbaren, kleinen runden Heerden bis zu stecknadelkopfgrossen und grösseren, rundlichen oder mehr unregelmässig gestalteten Partieen.

Die Lungen, welche oft marmorirt sind, bieten niemals solche Befunde; desgleichen war es mir nicht möglich, solche Heerde, in den oft sehr stark geschwollenen Nieren nachzuweisen; auch in diesen Fällen pflegten die gefüllten Blasen einen blutigen Urin zu enthalten. Derselbe enthält in allen Fällen sehr viele rote Blutkörperchen, wenig weisse, keine Bacillen und keine Cylinder. Culturen aus dem Urin dadurch angelegt, dass der Platindrat in die Blase eingeführt wurde, versagten stets; mit der Oese entnommen, gingen vereinzelte an. Ob die Bacillen die Niere passiert haben, ist ja damit allerdings nicht bewiesen.

Wie bemerkt, fanden sich in den Lungen derartige Nekrosen niemals; in einem Falle waren auf der Lungenoberfläche rundliche, stecknadelkopfgrosse Haemorrhagien zu bemerken; das Gleiche fand ich in einem anderen Falle in der Leber; vielleicht sind diese disseminirten Haemorrhagieen als der Anfangsprocess dieser so hochgradigen geschilderten Veränderungen zu betrachten.

Es dürften dies die ersten in der Litteratur beschriebenen Fälle sein, bei denen eine nekrotisirende Wirkung des Milzbrandbacillus bei der experimentellen Impfung constatirt wurde. An und für sich ist es ja nicht unwahrscheinlich, dass der Anthraxbacillus nekrotisirende Eigenschaften besitzt. Die menschliche Pustula maligna zeigt ja fast stets partielle oder totale Nekrose; die Regelmässigkeit dieser Erscheinung spricht doch wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit für diese Auffassung. Die Schwierigkeit der Entscheidung dieser Frage liegt in der ständigen Anwesenheit von Eiterkokken, Staphylokokken oder Streptokokken; ganz richtig stellt daher Baumgarten [61]) die Behauptung auf, dass noch darüber zu entscheiden ist, „ob die in den Milzbrandpusteln resp. Karbunkeln fast regelmässig eintretenden partiellen oder totalen Nekrosen ein Effekt der Milzbrandbacillen oder der pyogenen Kokken oder beider zugleich sind.“ Der experimentelle Milzbrand hat bis jetzt diese Frage nicht zu entscheiden vermocht, und ich stimme Baumgarten bei, wenn er behauptet, dass der rapide Verlauf des

---

[61]) Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mycologie II. Braunschweig 1890.

künstlich erzeugten Milzbrandes bisher die Möglichkeit einer Nekrotisirungsfähigkeit des Milzbrandbacillus noch offen liess.

In den widerstandsfähigeren Rassen der Ratten ist aber das Mittelglied zwischen der experimentellen Impfung milzbrandhochempfänglicher Tiere und dem relativ resistenten Menschen gefunden. Da bei diesen Rattenrassen durch meine Befunde nach Injektion zweifelloser und lebenskräftigster Reinkulturen von Anthrax Nekrosen in Organen nachgewiesen wurden, so glaube ich, die bisher offne Frage von der Nekrotisierungsfähigkeit des Milzbrandbacillus dahin beantworten zu können:

Dass derselbe zweifellos solche Eigenschaften besitzt und füge im Einverständnis mit Baumgarten[65]) hinzu, dass diese nekrotisierende Potenz allerdings eine geringere sein muss, als diejenige der pyogenen Kokken, welche bereits in sehr kurzer Zeit diesen gewebstötenden Effekt ausüben.

Ich möchte nochmals hierbei ganz besonders betonen, dass es sich kaum bei diesen Nekrosen um Effekte eingeführter toter Bakterien gehandelt haben kann, da ich stets besonderen Wert darauf gelegt habe, dass meine verwendeten Culturen so lebenskräftig wie möglich waren.

Kurz nach der Feststellung dieser Thatsache hatte ich die Genugtuung, in Czaplewski's Mitteilung über den Milzbrand der Tauben, von diesem ähnliche Befunde mitgeteilt zu sehen. Czaplewski[66]) sah bei Tauben, welche relativ resistent waren; an der Impfstelle Nekrosen sich ausbilden. Sie traten in Haut und Muskel auf und heilten sehr langsam durch Sequestrirung unter Bildung einer Art Schorf und unter Hinterlassung von Hautnarben und muldenförmigen Defekten im Muskel; ganz ebensolche Vorgänge bei Tauben hatte auch Metschnikoff[67]) schon beobachtet.

Uebrigens erwies sich bei den Culturversuchen Czaplewski's die unter dem Schorf sitzende „schmierige, gelbliche, etwas viscide, eiterähnliche Masse“ als steril.

Da es Wyssokowicz, wie Czaplewski erwähnt, gelungen ist, durch Injektion sterilisirter Milzbrandculturen bei Kaninchen wirkliche Eiterung zu erzielen, so möchte ich ausdrücklich nochmals darauf aufmerksam machen, dass es sich bei mir nicht um solche, sondern um wahre Nekrosen handelt, Zell-

---

65) l. c. p. 445.

66) l. c. p. 400.

67) Annales de l'Institut Pasteur 1890. p. 71. — 1890. p. 444.

und Kernzerfall mit geringem Demarkationswall aus Leukocyten.

Uebrigens hatte augenscheinlich schon ein anderer Forscher ähnliches gesehen.

Dircking-Holmfeld[68]) fand bei einer ausgewachsenen Ratte, welche nach ungefähr einem Monat nach der Impfung mit demjenigen Milzbrand starb, welcher sonst nie ausgewachsene Tiere tötete, bei der Sektion kleine Abscesse in mehreren Organen, namentlich in Leber und Milz. Im Eiter sah man Milzbrandstäbchen, wie früher beschrieben, aufgequollen und zum grössten Teil frei im Eiter. Impfung mit diesem Eiter auf Kaninchen und Ratten wirkte schnell tötend.

Es handelte sich hier gleichfalls um ein sehr widerstandsfähiges Tier, welches erst nach sehr chronisch verlaufender Erkrankung einging. Vermuthlich hat Holmfeld dieselben von mir auch beobachteten Necrosen gesehen, und zwar in denselben Organen, wie ich.

Andere Mitteilungen über diesen Punkt vermochte ich in der Litteratur nicht aufzufinden.

Mikroskopische Befunde.

Bei der grossen Zahl der Versuche war es kaum ausführbar, jeden ganz eingehend mikroskopisch zu untersuchen. Ich musste mich darauf beschränken, in jedem einzelnen Falle durch Zupfpräparate von der Anwesenheit der Bakterien und gewisser pathologischer Verhältnisse mich zu überzeugen und von jeder Versuchsreihe die Organe einer gewissen Anzahl von Tieren in Schnittpräparaten zu durchmustern. Es kamen so zur Beurteilung in letzterer Weise etwa fünfzig Tiere.

Die Untersuchung der Impfstelle erfolgte nur in einigen Fällen, indem die exstirpierte Impfstelle gestorbener oder in gewissen Zeitabständen getöteter Tiere in Schnitte zerlegt wurde. Einige Male kam die Oedemflüssigkeit in Ausstrichpräparaten zur Untersuchung.

Im Herzblut habe ich in einigen Fällen eine recht hochgradige Leukocytose konstatiert; doch liessen sich nie Gesetzmässigkeiten in den Beziehungen des Leukocytengehaltes zum Krankheitsverlaufe ermitteln. Niemals aber fanden sich etwa in Leukocyten des Herzbluts eingeschlossene Bacillen; oft sah man verhältnismässig zahlreiche freie Bacillen, trotz Anwesenheit vieler Leukocyten, bald viele Leukocyten, ohne dass ein Bacillus vorhanden war.

---

[68]) v. Christmas-Dircking-Holmfeld, Ueber Immunität und Phagocytose. Fortschritte der Medizin. 1887. No. 13.

Ebenso schwankend wie die Leukocyten war die Anwesenheit der Bacillen im Blut; bald fanden sich zahlreiche, bald nur sehr wenige, die oft erst bei eifrigstem Suchen gefunden wurden. In den Zupfpräparaten der Organe dagegen waren sie meistens in ziemlicher Zahl vorhanden. Schon hier fiel auf, dass die characteristische Stäbchenform nicht immer erhalten war. Oft waren die Bacillen hakenförmig gebogen und an einem oder beiden Enden oder völlig gequollen. Besonders liessen sich diese Erscheinungen in den inneren Organen beobachten, während die im Blut enthaltenen Bacillen meist ihre Form bewahrt hatten.

Uebereinstimmend war der Befund der Schnittpräparate.

Die kleinen den Organen frisch entnommenen Stückchen wurden in Alkohol oder in Rabl's Gemisch gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Färbung erfolgte mit Haematoxylin und Eosin, mit Haemateïn in wässriger Lösung und Eosin, nach der Gram'schen Färbung und mit Kalimethylenblau und manchmal Nachfärbung mit Eosin. Die in Rabl's Gemisch gehärteten Präparate scheinen sich nicht für den Nachweis der Bacillen zu eignen, lassen sich aber selbst mit Haematoxylin gut färben, wenn man die etwa in den Schnitten noch enthaltene Säure durch dünne (1 : 10000) Kalilauge neutralisiert. Die Rabl'sche Mischung giebt die histologischen Details besonders schön wieder.[69]) Ob sie übrigens absolut ungeeignet zum Nachweis der Bacillen ist, möchte ich an der Hand des Rattenmaterials nicht entscheiden, da der Nachweis der Bacillen in den inneren Organen hier überhaupt auf erheblichere Schwierigkeiten stösst.

Um es gleich vorweg zu nehmen, so machte ich bei dem Nachweis der Bacillen ähnliche Erfahrungen, wie Czaplewski bei Tauben. Es zeigte sich sehr bald, dass mit der Gram'schen oder Gram-Günther'schen Methode eine grosse Zahl von Keimen nicht gefärbt erschienen, welche sich mit Löffler's Kalimethylenblau, wenn auch mehr oder weniger lückenhaft, nachweisen liessen. Die nachfolgenden Schilderungen gelten sämtlich für Präparate, die in Kalimethylenblau gefärbt wurden. Nach allem scheint es, als ob in der That der Gram'schen Methode eine äusserst feine Reaktion zum Nachweis der lebensfähigen Milzbrandbacillen zukommt, wie es auch Czaplewski[70]) annimmt.

In den inneren Organen fanden sich nur in den allerwenigsten Fällen die Bacillen wohl erhalten, und zwar waren

---

[69]) Die genauere Technik der Härtung und Einbettung findet sich bei: Kurt Müller, Die Sekretionsvorgänge im Pankreas der Salamandra maculata. Inaug.-Diss. Halle, 1890. — und: Eberth und Kurt Müller, Untersuchungen über das Pankreas. Zeitschrift für wissenschaftl. Zoologie. Bd. 53. Suppl. 1892.

[70]) Czaplewski, Ueber homogene Cultur und ihre Begründung. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen von Baumgarten. I., 3. 1892.

das nur die Fälle, welche akut verliefen; doch auch schon in diesen zeigten besonders in der Milz die Bakterien Neigung zur Verkümmerung in der gleich zu beschreibenden Form.

In der Lunge finden sich bei Brodfressern selbst in verhältnismässig langsam verlaufenden Fällen stets noch Bacillen; nur in den Tieren, welche erst tagelang nach der Impfung starben, deren Krankheit 5 Tage und mehr gedauert hat, sind sie seltener. Diese Abnahme kann so weit gehen, dass es schwer wird, solche aufzufinden. Ueberhaupt glaube ich, als Gesetz aufstellen zu können, dass, je länger die Erkrankung dauert, um so schwerer der Nachweis der Pilze ist.

Die Degenerationsprozesse der Bacillen erscheinen in der Lunge im Vergleich mit allen übrigen Organen am wenigsten ausgesprochen. Oft findet man sie wohl gefärbt, aber eines oder beide Enden sind keulenförmig verdickt; andere zeigen ein blasser gefärbtes Protoplasma, in dem dunkle, kugelförmige Gebilde liegen und so dem ganzen Bacillus eine Perlschnurform geben; einige sind gerade, andere mehr oder weniger gebogen; eine mässige Zahl, besonders frei liegender, wohl erhaltener Bacillen, war von hellen Höfen umgeben, den auch von Czaplewski beschriebenen Hüllen.

Die sonstigen pathologischen Erscheinungen sind ziemlich wechselnde. Das Organ ist sehr bluthaltig. Nicht nur die grösseren, sondern auch die dem Verlauf der Septen folgenden Gefässe sind strotzend gefüllt. In den grösseren bemerkt man oft zahlreiche Leukocyten, unter denen sich nur wenige freie Bacillen finden. Die Septen sind in der grösseren Zahl der Fälle verbreitert und mit Leukocyten durchsetzt. Besonders in älteren Fällen tritt eine eigentümliche Aufquellung des um die Gefässe und Bronchien gelegenen Bindegewebes ein, dessen Spalträume nun weit ausgedehnt und von Leukocyten durchsetzt erscheinen. Bacillen finden sich hier nur selten. Die einzelnen Fasern des Gewebes sind dabei verbreitert und wie glasig. In einzelnen Bronchien findet sich Schleim. Gleichzeitig treten in dem so veränderten, aber auch in dem normalen Gewebe, um Gefässe und Bronchien, nicht so selten, und zwar besonders gern dann, wenn sich Bacillen in grösserer Menge finden, eigentümliche grosse runde ovale oder unregelmässige Zellen auf, welche einen Kern enthalten, der oft durch eine zahllose Menge dunkelblau tingierter Körnchen überdeckt wird, die auch das ganze Protoplasma erfüllen. Nach diesem Verhalten haben wir es mit Mastzellen zu thun. Auch in der Nähe der pleuralen Ueberzüge finden sich diese Gebilde nicht selten.

Während in einer grossen Zahl der Fälle die Alveolen normale Verhältnisse zeigen, finden sie sich in anderen ausgefüllt von einem geronnenen, krümlichen, zellenfreien Exsudat.

Nur in wenigen Fällen fanden sich in den Alveolen durchspinnende, feinfasrige Netze, die wohl als Fibrin gedeutet werden müssen und in denen ab und zu Leukocyten in geringer Zahl vorhanden waren. In einer etwa gleichen Zahl von Fällen konnte man eine Desquamation des Alveolarepithels beobachten. Endlich ist zu erwähnen, dass auch Blutungen in die Alveolen vorkommen und wohl als selbstverständlich anzuführen, dass sich in den Fällen, wo namhafte pleuritische Exsudate vorhanden waren, die Alveolen comprimirt waren.

In der Niere pflegen die Bakterien ähnlich verkümmert zu sein, wie in der Lunge, während in der Leber ganz unverkennbar die Degenerationsprozesse, nicht nur der Quantität, sondern auch der Qualität nach bedeutend hochgradiger sind. Da finden sich besonders an den Stellen, wo kleinere Nekrosen vorhanden sind, ganz sonderbare Verquellungen, Verkrümmungen und Verfilzungen der Bakterien. In den einzelnen Gliedern wechseln helle Lücken mit dunkleren Stellen; andere sind zu dicken Stäben aufgequollen, oder sind zu Keulen entartet. Während einzelne noch kräftig gefärbt erscheinen, sind andere blass; oft finden sich Ketten, in denen blasse Glieder mit gut gefärbten wechseln.

Die Bacillen liegen oft in eigentümlichen Hohlräumen. Das ganze Organ ist nämlich mehr oder weniger zerklüftet (Oedem), von Höhlen durchsetzt, derart, dass die Leberbälkchen an einzelnen meist rundlich begrenzten Stellen auseinander gedrängt sind. Diese Zerklüftung kann besonders dann sehr hochgradig werden, wenn in Folge gleichzeitiger Atrophie die Leberzellbälkchen verschmächtigt sind. In diesen Vacuolen finden sich nun Leukocyten, die in manchen Fällen ausserordentlich zahlreich werden und oft in kleineren Verbänden die Leberzellen auseinander drängen. Die Bacillen liegen aber stets ausserhalb derselben.

Die Kerne der Parenchymzellen sind stellenweise schlecht und auch gar nicht gefärbt; die Zellen selbst vacuolisirt. Die Blutgefässe sind meist stark gefüllt und enthalten oft zahlreiche Leukocyten; zuweilen finden sich Extravasate. In der Nähe der Gefässe und der Gallengänge kommen nicht so selten Mastzellen vor.

Bei den chronischen Fällen kommt endlich noch eine besondere Erscheinung hinzu, die makroskopisch nur bei den

allerresistentesten Tieren zu bemerken ist, die Nekrotisirung.

In den Spalträumen treten, wie bemerkt, oft Nester von Leukocyten auf; dies sind die ersten Anfänge; hier findet man auch meist Bacillen. Wenn diese Leukocytenansammlung stärker wird, so werden Leberzellen aus ihrem Verband gelöst. Sie liegen dann zwischen ihnen, mit oft schlecht färbbarem Kern. Das Zellprotoplasma und der Kern kann endlich schwinden und nur noch die Chromatinbröckel, von unregelmässiger, gezackter Gestalt, erinnern, zwischen den Leucocyten liegend, an die untergegangenen Kerne. Die Heerde sind bald klein, bald aber auch sehr gross, bis zu mehr als fünffacher Grösse eines Glomerulus. Es pflegen dann die Produkte der Chromatolyse als Detritus in der Mitte zu liegen, durch einen Leukocytenwall von dem gesunden Gewebe abgegrenzt. In dem Demarkationswall findet man dann auch die Bakterien, stark gebogen und verkrümmt, gequollen, vacuolisiert, mit kolbigen Anschwellungen und vielfach mit einander verfilzt. Vergegenwärtigt man sich jedoch die Bilder, die man von solchen Stellen mit Essigsäure oder Kalilauge im frischen Zupfpräparat erhielt, so wird es klar, das durch diese Methode sich viel mehr Keime darstellen liessen, als selbst durch die Färbemethode mit Methylenblau.

Die Nekrosen fanden sich in kleinsten Spuren bei einer grossen Zahl von Tieren, auch bei weissen, bei denen sie makroskopisch nie beobachtet wurden.

Die degenerativen Veränderungen der Bacillen wiederholen sich auch in der Milz, nur ist hier die Menge der entarteten Stäbchen oft ungeheuer. Meistens aber sucht man, besonders in den Milzen resistenterer Tiere lange vergeblich nach ihnen; erst spät finden sich einige wenige besser erhaltene Exemplare und nur bei genauem Zusehen zeigen sich mehr solche, die fast gar keinen Farbstoff aufgenommen haben und so dem untersuchenden Auge verborgen geblieben sind. Auch die in allen Organen zu beobachtende Leukocytenansammlung pflegt in der Milz besonders hochgradig zu sein; es kann die ganze Zeichnung des Gewebes dadurch verdeckt werden. Niemals aber fanden sich Bacillen in den Leukocyten, stets lagen sie frei. Ja gerade die hochgradigste Leukocytenansammlung zeigte sich in den Fällen, wo Bakterien gar nicht oder nur in geringer Zahl zu finden waren; es wird damit schon a priori unwahrscheinlich, dass die Leukocyten in irgend welcher Weise als aktive Vernichtungsorgane gegen die Bakterien in Kraft treten. Wollten wir noch der anderen Erscheinung in

dem Organ gedenken, so ist es vor allem noch der ausserordentlich hohe Blutgehalt und das Auftreten zahlreicher goldgelber Pigment-Körnchen, welche regellos durch das Organ verteilt sind. Manchmal finden sich Stellen, in denen das Parenchym stark gelockert ist: die Zellen sind durch helle Hohlräume von einander getrennt, in denen oft Bacillen in grösserer Menge liegen. An diesen Stellen finden sich auch nicht so selten zahlreiche Mitosen. Die Zersprengung des Organs durch augenscheinlich von den Bakterien veranlasste Ansammlung klarer Flüssigkeit kann so weit gehen, dass kleine Hohlräume entstehen. Endlich ist noch Erwähnung zu thun der in einigen, besonders subakut verlaufenden Fällen, auftretenden Nekrosen von grösserer oder geringerer Ausdehnung; neben Leukocyten finden sich mehr oder weniger entfärbte Kerne und wohl von aufgelösten Kernen herrührende Chromatinbröckel. Bacillen sind an diesen Stellen meist nicht vorhanden, oder sie sind stark degenerirt.

In den Nieren sind sowohl Hauptsitz der Erkrankung wie der Bacillen die Glomeruli. Von den geringsten Graden der Glomerulitis beginnend, finden sich alle möglichen Verhältnisse. Die Schlingen selbst können in subakuten Fällen zu einer eigentümlichen hyalinen Masse degenerirt sein. Die Kapseln sind oft ausgedehnt, aber mit Ausnahme weniger Fälle stets nur mässig, durch ein geronnenes, krümliches Exsudat, in dem sich nur in einer kleinen Zahl von Fällen Zellen und wenig Bacillen vorfinden. Die Kernwucherung der Glomeruli kann so weit gehen, dass sie mit den Kapseln zusammen ein unregelmässig gebuchtes Convolut von Kernen und Gefässschlingen bilden.

Das Kapselepithel kann desquamiert sein. Finden sich endlich auch in den Glomerulis in einzelnen Fällen kleinere Blutungen, so treten doch solche mit Vorliebe und z. T. auch in sehr beträchtlicher Ausdehnung in ihrer Nachbarschaft auf. Auch einzelne kleine Nekrosen in Glomerulis wurden beobachtet, doch ist deren Feld vorzugsweise das Gebiet der Kanälchen, indem sie sich in einzelnen Fällen durch eine oft weit sich erstreckende Kernnekrose zu erkennen giebt. Es erscheinen diese Stellen von wachsartigem Ansehen. Wenn diese Degeneration sich meist auch nur bei chronischem Verlauf findet, wo Bakterien in der Regel nur in geringer Zahl vorhanden sind, so beobachtet man sie doch auch in akuten Fällen mit sehr reichlicher Bakterienmenge.

Am interstitiellen Gewebe bemerkt man bei akuterem Verlauf ausser mehr oder weniger grosser Leukocyteninfiltration nichts besonderes, während bei chronischerem eine geringe

Bindegewebsbildung eintreten kann. Die Kanälchen selbst sind oft in ihrem Epithel Sitz der Erkrankung; es erscheint stellenweise vacuolisiert, kernlos oder zeigt Mitosen. Nur selten ist es streckenweise und dies im allgemeinen nur bei besonders resistenten Tieren desquamiert; in einer grösseren Zahl von Fällen aber enthalten die Kanälchen ein körniges Exsudat, in dem man nicht so selten Zellen mit gut erhaltenen oder abgeblassten Kernen vorfindet. Auch in diesem Organ sind die hochgradigsten Veränderungen meist dann anzutreffen, wenn sehr wenig Bacillen vorhanden sind.

Es geht schon daraus hervor, dass die Bakterien in den einzelnen Organen recht ungleich vertreten sind, und ich kann es geradezu als ein Gesetz bezeichnen, dass durchgängig in allen Fällen die Bakterien ihren Hauptsitz in der Lunge haben. Hier finden sie sich denn auch in einzelnen Fällen in geradezu überraschender Menge und zwar sind dies stets die relativ rapide verlaufenden. Das Organ bietet dann ähnliche Befunde, wie die Mäuselunge; die pathologischen Veränderungen sind aber trotz der Anwesenheit zahlloser Bakterien verhältnismässig gering. Die übrigen Organe enthalten stets weniger Bakterien, als die Lungen.

Während es zu der Regel gehört, dass die Bacillen entweder isoliert oder kettenweise in mehreren Gliedern oder in kleineren, lockeren Häufchen liegen, kommen aber auch einzelne Heerde vor, in denen dicht an einander gedrängt Keim neben Keim, zahllose, sehr kräftige Bacillen sich vorfinden. Es beweisen diese Fälle, dass es Ratten giebt, in denen die Milzbrandbacillen ausserordentlich gute Bedingungen zur Entwickelung gefunden haben müssen; denn so hochgradige Wucherung dürfte selbst bei weissen Mäusen selten sein.

Bei einer schwarz-weissen halberwachsenen Ratte, der durch einmaliges, flüchtiges Ueberstreichen einer Wundfläche mit Meerschweinchenmilz sicherlich nur wenige Keime eingeimpft waren, war dies der Fall.

Bei diesem Tiere war von manchen Glomerulis, die eine Hälfte von relativ wohlerhaltenem Parenchym eingenommen, während die andere ein dichtes Nest nebeneinander gelagerter Bakterien darstellte, die meist kurz und dick und wohlgefärbt waren. In anderen Glomerulis fanden sich weniger, zum Teil degenerierte; ebensolche waren zahlreich zwischen den Kanälchen, in der Lunge, in der Leber und ganz besonders in der Milz, wo sie dichte Filze bildeten, zu finden. Dieses Tier war der Impfung mit Spuren des Materials in 2 Tagen erlegen.

Aus dieser kurzen Krankheitsdauer erklärt sich auch, wie

ich am Schluss zeigen werde, der gegen die grössere Zahl der anderen Tiere auffällige Befund von so zahlreichen Keimen in der Milz. In diesem Organe sind nämlich stets um so weniger Keime zu finden, je länger die Krankheit dauert.

Die Immunitätsbedingungen.

Nachdem durch zahlreiche Versuche festgestellt war, dass mit Ausnahme der ausserordentlich resistenten schwarzen Rasse und der ihr allerdings an Resistenz schon bedeutend nachstehenden grauen, sowie den Exemplaren, bei denen die schwarze oder die graue Farbe in besonders hervorragendem Masse vertreten war, die Ratten für Milzbrand jeglicher Provenienz nicht unempfänglich sind, ja zuweilen so empfindlich sich dagegen zeigen, dass sie im Empfänglichkeitsgrade weissen Mäusen gleichkommen, war es wünschenswert, zu erforschen, ob die Ernährungsweise den Resistenzgrad wirklich so beeinflusst, wie es von einzelnen Autoren angenommen wird.

Da es unter den völlig gleichartig ernährten und unter völlig gleichen Bedingungen gehaltenen Ratten eines Stammbaumes Exemplare gab von einer wohl vollständigen Immunität, so schien es, als ob der Faktor der Ernährung jedenfalls bei der Immunität der Ratten kaum eine sehr grosse Rolle spielen könnte. Ausser dieser räthselhaften Unempfänglichkeit einzelner Tiere spricht auch die unerklärte geringere Empfänglichkeit der dunklen Tiere gegen solch eine Annahme.

Ganz allgemein stellte in dieser Hinsicht auf dem Leipziger Congress des Jahres 1892 Emmerich die Behauptung auf, dass der schlecht ernährte oder hungernde Organismus mehr zu Infektionskrankheiten disponiert ist und denselben eher erliegt, als ein gut genährter und es geht aus dem angeführten hervor, dass er Brotfütterung für eine schlechte, die Infektionsgefahr begünstigende Ernährung bezeichnen möchte.

In den schlecht ernährten Körpern ist die Möglichkeit der Bildung von Immuntoxinproteïnen nach ihm verringert, einfach deshalb, weil der Organismus wenig, vielleicht gar kein, aktives Serumalbumin (Immunproteïn) mehr enthält. Denn das aktive Serumalbumin entsteht aus dem durch die Nahrung zugeführten Eiweiss.

Dieser Emmerich'schen Theorie folgend, mussten natürlich fleischfressende Ratten, welche mehr aktives Serumalbumin nach der Mahlzeit enthielten, erhebliche höhere Resistenzgrade zeigen als schlechter, wie z. B. nur mit Brod gefütterte.

Dies bestätigen die Untersuchungen von Feser, welcher fand, dass die mit Fleisch gefütterten Ratten für Milzbrand

unempfänglich sind, während die mit Brod gefütterten eine grosse Empfänglichkeit besitzen; seiner Meinung nach ist deshalb reichlich Eiweissstoffe enthaltende Nahrung das beste Mittel, um der Milzbrandinfektion vorzubeugen.

Aus den Versuchsreihen, die ich folgen lasse, geht, da wie schon früher bemerkt, alle meine Ratten einem Stammbaum angehören, hervor, dass Fleischnahrung in der That eine Erhöhung der Resistenz bedingt. Diese dokumentiert sich vor allem in dem weiter hinausgeschobenen Tode und der, wie an dem Tiere deutlich zu beobachten ist, weiter hinausgelegten Zeit der ersten Krankheitssymptome. Die Zeit zwischen dieser und dem Tode ist oft relativ lang, während bei Brodfressern sie so kurz sein kann, dass Tiere, welche am Abend noch keine Spur von Erkrankung zeigten, am folgenden Morgen tot im Käfige gefunden werden. Vor allen Dingen aber geht die Mehrzahl der Tiere erst bei Anwendung relativ grosser Dosen ein.

Bei Fleischfressern nun pflegt bei allen Rassen derselbe Sektionsbefund wiederzukehren. Bei ihnen überwiegen die Erscheinungen in der Brusthöhle: man findet marmorierte Lungen, komprimiert von oft kolossalen Exsudaten. Im Bauch sind die Veränderungen weniger hochgradig; die Milz ist in dem grösseren Teil der Fälle nicht stark geschwollen; meist erscheint sie nur etwa noch einmal so gross, als in der Norm.

In dem Exsudat, welches meist rote Blutkörperchen in wechselnder Zahl und sehr wenig weisse enthält, sieht man nur wenig oder gar keine Bacillen, im Blut ist das Verhalten der Bacillen ein wechselndes; während sie noch culturell nachweisbar sind, entgehen sie dem untersuchenden Auge meistens.

Die Nieren pflegen geschwollen zu sein und der Urin ist bluthaltig. Oftmals besteht ein geringer Grad von Leukocytose im Blut.

Mikroskopisch bieten besonders die Milzen ein eigentümliches Bild. Während man nach Bacillen in der Mehrzahl der Fälle ganz vergeblich sucht, trotzdem den Tieren eine ganz bedeutende Anzahl injiciert wurden, — nur in einigen wenigen Fällen konnte ich bei sehr genauer Durchmusterung 2 oder 3 schlecht erhaltene Bacillen finden — ist das Milzgewebe ausserordentlich stark verändert. Die Zeichnung zwischen den Malpighi'schen Körperchen und dem Pulpagewebe ist verwischt, weil zahllose Leukocyten die Pulpa durchsetzen. Unter ihnen befinden sich viele in Teilung begriffene. Trotz dieser hochgradigen Veränderungen pflegt, wie bemerkt, das Organ nur wenig geschwollen zu sein.

In den Bluträumen finden sich gleichfalls grosse Mengen

von Leukocyten; wenigstens sehr viel mehr, als in den Blutgefässen der anderen Organe. Bei Tieren, welche der Infektion längere Zeit trotzten, zeigt die Milz die schon bei den resistenteren Brodfressern beschriebenen Verhältnisse, nämlich Nekrosen: oft sind diese nur angedeutet durch Ansammlung von Leukocyten, um eine Zahl von Zellen, deren Kerne in Bröckel zerfallen sind, und um einzelne Chromatinbröckel, die wohl aus ganz zerfallenen Zellen herrühren.

Bacillen in grösserer Zahl fanden sich nur bei einem kleinen, etwa achtwöchentlichen Tier, welches schon am dritten Tage einging. Trotzdem sich auch hier jene kolossale Ansammlung von Leukocyten in der Milz vorfand, so lagen doch sämmtliche Bacillen ausserhalb dieser Zellen. Sie zeigten die verschiedensten Degenerationsformen, wie sie schon bei Brodfressern beschrieben sind, besonders Auflösung in hintereinander liegende Bröckel, Verbiegung und Verquellung.

In den anderen Organen liegen die Verhältnisse ganz ähnlich, wie bei den Brodratten.

Es folgen nebenbei die Protokolle über die Impfungen.

Fleischfresser.

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtzahl d. Gestorbenen	Spezialzahl der Gestorbenen: Grosse	Mittel-grosse	Kleine
1—6	Weiss	6	3 0,2 Agar-C.	—	3 0,1 Agar-C.	2	1 in 4×24Std.	—	1 in 3×24Std.
7—18	Schwarz-Weiss	12	3 0,2 Agar-C.	3 0,1 Agar-C.	6 0,1 Agar-C.	3	1 in 6×24Std.	—	2 in 3×24Std.
19–20	Schwarz	2	1	—	1	—	—	—	--
					Sa.	5			

2 Impfung 14 Tage nach der ersten

No.	Farbe	Stückzahl	Grosse	Mittelgrosse	Kleine	Gesammtzahl d. Gestorbenen	Grosse	Mittel-grosse	Kleine
1—4	Weiss	4	2 0,4 Agar-C.	—	2 0,3 Agar-C.	1	1 nach 4×24Std.	—	—
5 - 13	Schwarz-Weiss	9	2 0,4 Agar-C.	3 0,3 Agar-C.	4 0,3 Agar-C.	4	—	3 nach 3 bis 5×24Std.	1 2×24Std
14—15	Schwarz	2	1 1,0 Agar-C.	—	1 0,5 Agar-C.	1	—	—	1 nach 2×24Std.
					Sa.	6			

3. Impfung 8 Tage nach der zweiten.

1—3	Weiss	3	—	—	1 0,5 Agar-C.	1	—	—	1 nach 2×24Std.
4—8	Schwarz-Weiss	5	2 0,5 u. 1,0 Agar-C.	3 0,5 Agar-C.	—	2	— nach 3×24Std. 4×24Std.	2	—
9	Schwarz	1	1 2,00 Agar-C.	—	—	—	—	—	—
					Sa.	3			

4. Impfung 8 Tage nach der dritten.

1	Weiss	1	—	—	1 0,5 Agar-C.	1	—	—	1 nach 36 Std.
2—4	Schwarz-Weiss	3	2 1,5 Agar-C.	1 1,0 Agar-C.	—	2	1 nach 3×24Std.	1 nach 3×24Std.	
5	Schwarz	1	1 2,00 Agar-C.	—	—	—	—	—	—
					Sa.	3			

Geht aus den Versuchsprotokollen thatsächlich hervor, dass fleischgefütterte Ratten resistenter werden, so trat dies gleichfalls, wie ich schon gelegentlich beobachtet hatte, bei Tieren ein, die viel Salz in der Brodnahrung zugeführt erhielten.

Es kam mir deshalb der Gedanke, dass es möglicherweise nicht die Eiweisskörper, sondern die Salze, die Extraktivstoffe des Fleisches, sein könnten, welche die Erhöhung der Immunität bewirkten. Längst bekannt ist es durch Buchner und Orthenberger, dass nur die salzhaltigen Eiweisse schützend wirkten und Buchner[71]) hat neuerdings in exakten Versuchen nachgewiesen, dass aktives Hundeserum seine Wirksamkeit bei Verdünnung mit Wasser verliert, dass dagegen die Chloride des Natrium, Lithium, Kalium und Ammonium für die Erhaltung der keimtötenden Kraft ziemlich gleichwertig sind — besonders wirksam zeigt sich Ammoniumchlorid — während

[71]) Buchner, Ueber die Schutzstoffe des Serum. Verhandl. des Congr. f. innere Medizin. Leipzig, April 1892.

Farbe	Stückzahl	Alter: Gross	Alter: Mittelgross	Alter: Klein	Wie viel 5% Fleisch-extract	Impfung mit A.-C.-suspension	Gestorben nach? Zeit	2. Impfung 8 Tage später, ohne Fleischextract-behandlung: Dosis d. Cultur	Gestorben	2. Impfung 8 Tage nach der ersten. Behandlung mit 1—2 ccm Fleischextract: Dosis d. Cultur	Gestorben	3. Impfung 16 Tage nach der ersten. Behandlung mit 1—2 ccm Fleischextract: Dosis d. Cultur	Gestorben	4. Impfung 24 Tage nach der ersten. Behandlung wie bei III.: Dosis d. Cultur	Gestorben
Weisse	4			1	2 ccm 24 Std. vor,	1,0	15 Std.	—	—						
				1		0,5	15 Std.	—	—						
				1	1 ccm 12 Std. vor	0,3	3×24 Std.	—	—						
				1	d. Impfg.	0,2	lebt	—	—	0,5	lebt	0,75	36 Std.		
Schwarz-Weisse	2	1			do.	2,00	lebt	2,00	lebt			3,00	lebt	4,00	lebt
		1				2,00	lebt	2,00	7×24 Std						
Grau-Weisse	1	1			do.	1,00	lebt	2,00	2×24 Std.						
Schwarze	7	1			do.	1,00	lebt	3,00	5×24 Std.						
		1			1 ccm vor 2 Std.	1,00	lebt	3,00	lebt			4,00	lebt	6,00	36 Std.
		1			1 ccm 2 Std. nach Impfg.	1,00	lebt	2,00	lebt			0,75 Rattenmilz	lebt		
				1	1 ccm 2 Std. vor	0,2	lebt	0,2	Tod nach 2×24 Std.						
				1		0,2	lebt	0,2							
				1	1 ccm 2 Std. n. d. Impfg.	0,2	lebt	0,2							
				1		0,2	lebt	0,2							

Magnesiumsulfat zwar günstiger wirkt, als eigentliches Wasser, aber die Rolle der eigentlichen Alkalien nicht völlig zu ersetzen vermag.

Wie Buchner für die angeführten Salze im inaktiven Serum bewies, so ist auch das Fleischextrakt ein gutes Nährmedium für Milzbrandbacillen, natürlich in nicht zu hoher Concentration.

Von dieser Idee nun ausgehend, spritzte ich brodfressenden Ratten eine 5 % Lösung von Liebig'schem Fleischextrakt subkutan und zwar zu 1 bis 2 ccm ein. Wenn auch in diesen Lösungen etwas Pepton enthalten ist, so kann dies jedoch für die Wirkungsweise in keiner Weise bei der enormen Masse von Salzstoffen, die durch dies Verfahren den Tieren einverleibt wurden, von Bedeutung sein. Jedesmal nun war ich, wie bei Fleischnahrung, imstande, zu bemerken, dass diese Vorbehandlung die Tiere gegen nachfolgende Infektion festigt. Sie überleben die Impfung oder sterben erst später, als die Controlltiere.

Einzelne Tiere erreichten durch diese Behandlung einen sehr hohen Grad von Resistenz.

Man darf sich wohl für berechtigt halten, Tiere als immun zu betrachten, welche in erwachsenem Zustande mehr als 2 ccm einer Agarcultursuspension ertragen, von der eine Oese die Controllmaus in etwa 20 Std. tötet. Aehnliches nimmt auch Czaplewski für seine Tauben in Anspruch, und giebt zu, dass durch sehr grosse forcierte Dosen es gelingt, Tauben milzbrandig zu machen; er hält dies für Intoxication des Organismus mit dadurch ermöglichter folgender Wucherung der Bacillen, und macht auf die Versuche Toussaint's aufmerksam, der durch intravenöse Injection „kolossaler Milzbrandmengen" als immun erprobte Hunde milzbrandig machen konnte.

In den Fällen nun, wo es mir gelang, den höchsten Immunitätsgrad zu erzielen, ertrug das eine Tier ohne die geringsten Krankheitssymptome 4 ccm vollvirulenter Agarculturemulsion; erst bei Injection von 6 ccm starb es nach 36 Stunden. Da das Gewicht dieses Tieres etwa 300,0 betrug, so hatte es, berechnet nach der Angabe Welcker's ($^1/_{13}$ des Körpergewichts)

$$\frac{300}{13} = \text{cr. } 24 \text{ gr Blut.}$$

Es vertrug also eine Versetzung des Blutes mit dem 6. Teil seines Volumens mit Milzbrandsuspension anstandslos; erst bei Versetzung mit dem 4. Teil ging es rapide zu Grunde.

Noch höhere Immunität erlangte ein Tier, schwarz-weiss, welches nach Analogie der anderen ziemlich wenig Resistenz besessen haben würde. Sein Gewicht war etwa 240 gr. Es vertrug anstandslos 4 ccm Milzbrand.

Da seine Blutmenge etwa 19 ccm betrug, stellte die Milzbrandinjection nicht weniger als etwa den 5. Teil der ganzen Blutmenge dar.

Wenn durch die Injection von Fleischextract in der That eine Erhöhung der Immunität erzielt wird, so spricht noch ein Faktor dafür, dass an dieser Erhöhung thatsächlich Salze beteiligt sind. Erfahrungsgemäss werden Salze sehr rasch durch den Organismus wieder ausgeschieden und es stand bei dieser Auffassung zu erwarten, dass die Immunisierung nur eine kurze sein würde. Es zeigte sich nun, dass es gleichgültig war, ob man kurze Zeit vor der Impfung, bis etwa zu 24 Stunden, gleichzeitig, oder kurze Zeit hinterher (bis zu 24 Stunden) die Salzlösung einspritzte; wartete man jedoch längere Zeit, so erlosch die Wirkung allmählich und kleinere Tiere, welche 8 Tage vorher eine Impfung mit grossen Dosen nach Salzbehandlung anstandslos überstanden haben, gingen jetzt nach Verwendung viel kleinerer ein. Es müssen also die immunisierenden Faktoren bereits wieder ausgeschieden gewesen sein. Grosse waren auch nach 8 Tagen noch immunisiert.

Es könnte dies den Anschein erwecken, als ob in der That besonders in den flüssigen Bestandteilen des Körpers der Immunisierungsfaktor gesucht werden müsste. Ich möchte zwar diese schwierige Frage nicht zu entscheiden versuchen, jedoch zu Gunsten einer cellulären Theorie einige Worte sprechen.

Es erscheinen mir zweifellos von allergrösster Wichtigkeit für die Wirkung des Fleischextraktes die grosse Menge von Kalisalzen, welche es enthält. Diese wirken nun aber gerade besonders anregend auf die Zellen; die zelligen Bestandteile des Körpers enthalten bedeutend mehr Kalisalze, als die flüssigen. Besonders auffallend ist dieser Unterschied im Blut; während die roten Blutkörperchen vorwiegend Kalisalze in ihrem Stroma enthalten, ist das Hauptsalz des Serums das Natrium, besonders als Kochsalz.

Aber nicht allein den Blutkörperchen, sondern allen aus Eiweisstoffen aufgebauten Geweben kommt die Eigenschaft, Kaliumsalze in erhöhtem Masse zu binden, zu; denn während, wie in der Blutflüssigkeit, in den Körperflüssigkeiten die

Natriumsalze überwiegen, so enthält die Gewebsasche vorwiegend Kaliumsalze.

Es geht daraus hervor, dass die Kaliumsalze nicht nur von den Blutkörperchen besonders energisch angezogen werden und mit ihnen molekuläre Verbindungen bilden, sondern auch zu den festen Körperbestandteilen ebenso in gewissen Beziehungen stehen, wie zu den Blutkörperchen. Sie müssen mithin für die Funktion namentlich des Muskel- oder des Nervengewebes von grösster Wichtigkeit sein; es ist dies auch durch die pharmakologische Forschung in genügender Weise dargethan. Nach Harnack[72]) befinden sich diese Salze in einer molekulären Verbindung mit gewissen eiweissartigen Stoffen im Gewebe der Muskeln und Nerven, die durch den Zutritt grösserer Mengen von Kaliumsalz in ihrer Zusammensetzung und in ihren Eigenschaften geändert wird.

Nach dieser Auseinandersetzung glaube ich mich zu der Annahme berechtigt, dass die erhöhte Resistenz der Ratten nach Behandlung mit Fleischextrakt nicht in einer Erhöhung der baktericiden Kraft des Serums zu suchen ist, sondern ich bin dazu gezwungen, anzunehmen, dass im wesentlichen hierbei Zellwirkungen in Frage kommen. Dass Leukocyten in der Weise in Thätigkeit treten, wie sie ihnen Metschnikoff zuschreibt, dagegen sprechen die mikroskopischen Bilder. Die bereits mehr oder weniger degenerirten Bacillen lagen in meinen Präparaten stets extracellulär; wenn sich auch Leukocyten in den meisten Organen in überraschender Zahl fanden, so können sie doch höchstens durch eine chemische Thätigkeit an der Vernichtung helfen, die man allen anderen Zellen, aber ebenso wenig absprechen darf. Ich glaube, dass die Versuche mit Kaliumsalzen dazu angethan sind, in späterer Zeit näher festzustellen, in wie weit man Zellthätigkeit zur Vernichtung von Bakterien verantwortlich machen muss.

Ob dies allerdings leicht gelingen wird, ist sehr fraglich. Ich selbst verfüge über Versuche an Mäusen und Meerschweinchen, die wohl deswegen besonders ein negatives Resultat ergaben, weil die Salze für diese Tiere bei subcutaner Anwendung sehr schnell giftig wirkten. Dieser Faktor muss für eine Beurtheilung der Fleischsalze, speciell der Kalisalze, stets im Auge behalten werden.

---

[72]) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. Hamburg u. Leipzig b. Voss. 1887. p. 245.

Wenn ich auch schon darauf aufmerksam gemacht habe, dass bei ausschliesslicher Fleischnahrung die Salze für die Verstärkung der Resistenz in Betracht kommen könnten und von diesem Gesichtspunkt aus meine Versuche mit Fleischextrakt unternommen habe, so befinde ich mich mit den Autoren insofern nicht in Uebereinstimmung, als die Mehrzahl derselben die Ursache der Resistenzerhöhung in der Zufuhr der Eiweissstoffe sieht. Diesen anscheinend so grossen Widerspruch aufzuklären, ist jedoch nicht schwer. Es steht fest, dass Fleischkost den Salzgehalt des Körpers steigert.[73]) Ueberhaupt finden sich alle Eiweisse des Körpers in inniger Beziehung zu den Salzen, vornehmlich zum Kochsalz.

Salz bildet einen unentbehrlichen Körperbestandteil und ist deshalb in jeder Nahrung notwendig. Alle Völker, welche von vegetabilischer oder gemischter Kost leben, benutzen das Kochsalz[74]), während Volksstämme, die nur animalische Nahrung geniessen, es nicht brauchen. Ebenso suchen nur die pflanzenfressenden Tiere, nicht die fleischfressenden, das Kochsalz auf, und doch sind in der Futtermenge, deren der Pflanzenfresser täglich bedarf, etwa ebenso viel Natriumverbindungen enthalten, wie in der täglichen Nahrung eines Fleischfressers.

Gleichzeitig nimmt aber der Pflanzenfresser mit seinem Futter eine ungleich grössere Menge von Kaliumsalzen auf. Nach Bunge nun findet im Blut zwischen einem Teil dieser Kaliumsalze (der Phosphorsalze d. Kali) und dem im Blute enthaltenen Kochsalze eine eigentümliche Wechselbeziehung statt, indem dieselben in Chlorkalium und Natriumphosphat umgesetzt werden; es wird also durch reichliche Kalisalze dem Blute, allerdings nur bis zu einer bestimmten Minimalgrenze, Kochsalz entzogen.

Füttert man deshalb in Gefangenschaft gehaltene Tiere ausschliesslich mit Brod, so ist es denkbar, dass der Salzgehalt des Blutes diesen beschriebenen Minimalwert erhält. In der Freiheit bringt es der Instinkt der Tiere mit sich, dass sie, falls dies eintritt, sofort für ihre Nahrung möglichst kaliarme Kräuter aufsuchen und so ihr Salzgleichgewicht erhalten. In der Gefangenschaft ist ihnen das nicht möglich und es ist denkbar, dass ihr Blut sehr kochsalzarm wird. Enthält die Nahrung, wie bei ausschliesslicher Brodfütterung, eine gewisse Menge Salz, so kann den Tieren dieselbe zwar zusagen und sie können sehr gut dabei gedeihen; trotzdem aber kann das Salz-

---

[73]) Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1889.
[74]) G. Bunge, Zeitschrift f. Biologie. IX. p. 104, Bd. X., p. 111.

gleichgewicht ein so labiles sein, dass dieser Zustand sehr wohl für die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionskrankheiten in Frage kommen kann.

Berücksichtigen wir das Gesagte, so kann man sich die Fleischextraktwirkung in zweierlei Art erklären.

Einmal kommt in Betracht die Wirkung der Kalisalze auf die Zelle und zweitens sind, bei der Anwesenheit der Kalisalze, die im Körper der so behandelten Tiere sich abspielenden energischen chemischen Prozesse zu berücksichtigen, durch welche das phosphorsaure Kalium bei Anwesenheit von Kochsalz in Chlorkalium und Natriumphosphat verwandelt wird. Man kann sich wohl vorstellen, dass in statu nascendi die entstehenden Salze, wenn wir die ausserhalb des Tierkörpers von Buchner gefundenen Resultate auf den Körper anwenden, bakterienvernichtend wirken können. Die Hauptrolle wird allerdings wohl der Zellwirkung der Kalisalze zufallen; doch darf man wohl nicht ganz das im Blut enthaltene Kochsalz ausser Acht lassen. Bei Fleischfressern, deren Blut kochsalzreicher ist, als das von Pflanzenfressern, bildet vielleicht dieses einen Immunisierungsfaktor mit. Pflanzenfresser haben, wenn ihnen nicht neben der Nahrung Kochsalz zugeführt wird, ein verhältnismässig kochsalzarmes Blut; es finden zwar bei ihnen fortwährend chemische Umsetzungen zwischen dem Kaliumphosphat und Kochsalz einerseits, zu Chlorkalium und Natriumphosphat andererseits statt; bei Tieren in der Gefangenschaft gehen aber diese Processe vielleicht relativ träge vor sich; ein nicht zu unterschätzender Faktor bei Berücksichtigung der geringen Resistenz der pflanzenfressenden Ratten gegen Milzbrand.

Bei Pflanzenfressern endlich, denen durch das Fleischextrakt einerseits nicht nur Kochsalz in Menge, sondern auch grosse Massen von Kaliumsalzen zugeführt werden, findet, abgesehen von der anregenden Wirkung der Kalisalze auf die Zellen, eine Steigerung der chemischen Umsetzungsprocesse statt, und zwar werden Salze gebildet, welchen thatsächlich eine bakterienvernichtende Kraft bei Anwesenheit von Serum zukommt.

In wie weit dem Kochsalz diese bactericide Kraft zugesprochen werden kann, will ich nicht entscheiden, sondern nur auf Versuche aufmerksam machen, wie sie von Jetter[75]) vorliegen. —

---

[75]) Jetter, Untersuchungen über die „bactericide" Eigenschaft des Blutserums. Arbeiten auf dem Gebiete der patholog. Anatomie und

Die Energie des Stoffwechsels überhaupt scheint mir ein nicht unwesentlicher Faktor der Immunität zu sein und die fleischfressenden Ratten sind vielleicht resistenter, als die brodfressenden, weil bei ihnen der Stoffwechsel ein viel energischerer ist. Füttert man eine Reihe Ratten des gleichen Stammes mit Brod, eine andere von demselben Stamm mit Fleisch, so werden die ersten verhältnismässig zahm; ihre Bewegungen sind weniger lebhaft; ihre Jungen fressen sie selbst bei Nahrungsmangel nicht auf. Die Fleischfresser dagegen werden wild und bissig; sie stürzen sich mit Hast auf ihr Futter und schonen ihre Jungen selbst bei Nahrungsüberfluss nicht, ja, sie verzehren die Leichname anderer Ratten und zerfleischen kranke.[76])

Sehen wir uns nun unsere Laboratoriumstiere an, so sind dies fast ausschliesslich Pflanzenfresser oder wenigstens keine Fleischfresser. Fleischfressende Hunde dagegen und Katzen sind gegen eine grosse Zahl von Infektionen widerstandsfähig. Ebenso Vögel mit energischerem Stoffumsatz, wie Czaplewski für den Milzbrand der Tauben dargethan hat. Tiere, deren Stoffwechsel durch Hungern eingeschränkt wird, oder in Folge anstrengender Bewegung (Charrin u. Roger) nicht mit der gewünschten Stärke vor sich gehen kann, werden empfänglich.

So erklären sich vielleicht auch einigermassen die sonst unverständlichen individuellen Verschiedenheiten, die sich auch bei den Ratten gezeigt haben.

Was den verschiedenen Resistenzgrad der schwarzen und weissen Rasse anbetrifft, so ist es bekannt, dass weisse Tiere leichter empfänglich für Erkrankungen, überhaupt im Ganzen weniger widerstandsfähig sind.[77])

Alle weiss und hellgefärbten Tiere, sowie die weiss gefleckten, sind im allgemeinen von einem mehr zarteren Bau und gegen äussere Einflüsse widerstandsloser. Viele Krankheiten sind bei weissen Tieren und Schecken geradezu specifisch, so z. B. der Buchweizenausschlag und die Melanosen.

Bacteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen. B. I., 3. 1892.

An dieser Stelle möchte ich nochmals anführen, dass ich stets mit Culturensuspensionen in sterilem destilliertem Wasser gearbeitet habe, die so frisch als möglich verwendet wurden. Es wurden dadurch möglichst schädigende Einflüsse vermieden.

[76]) Aehnliches teilt Liebig mit. Liebig, Chemische Briefe 32, Leipzig b. Winter. 1865.

[77]) Virchow, Die krankhaften Geschwülste. I., 64. Berlin, Hirschwald. 1863.

Weissgefleckte Häute liebt selbst der Gerber nicht, denn die Narben sind grösser und das Leder ist brüchiger.[78])

Aehnliches teilt auch Heusinger[79]) mit. Hypericum crispum schadet den weissen Schafen in Sicilien und Neapel, während es die schwarzen wohl vertragen. Aehnlich ist es mit dem Buchweizen, der weissen und weissgefleckten Schafen, Ziegen und Schweinen schadet und unter Mitwirkung des Sonnenlichtes einen entzündlichen Zustand der weissen Hautstellen und Schwindel bewirkt. Vom Mehlthau befallene Futterkräuter werden weissen und weissgefleckten Tieren schädlich. Eine Hauterkrankung weissfleckiger Kühe beobachtete Heusinger, bei der die weissen Hautstellen abfielen, die schwarzen aber unversehrt blieben.

Eine ganz spezielle Erkrankung von hellfarbigen Pferden, vor allem Schimmeln bildet die Melanose.[80])

Nach Kreutzer[81]) erzielt man aus einem Pärchen andersfarbiger Tiere leicht eine weisse Nachkommenschaft, wenn Kälte, Hunger, Mangel an Licht und ungewohnte Nahrung und Behandlung so auf sie einwirken, dass eine organische Schwäche bei ihnen eintritt. Er konnte dies auch an einem Paar gewöhnlicher Hausmäuse beobachten, welche sehr jung eingefangen waren, in einem engen Kasten eingesperrt gehalten und in einem Raum aufbewahrt wurden, der nie sehr warm, im Winter aber sehr kalt war; oftmals mussten die Tiere hungern. Trotzdem bekamen sie oft Junge und darunter waren mehrere weisse Mäuse, die weiter weisse Nachkommenschaft hatten, nachdem sie gut gepflegt waren.[82])

---

[78]) Kreutzer, Grundriss der gesammten Veterinärmedizin. Erlangen. 1853.

[79]) Canstatts, Jahresbericht, 1846, II. Heusinger, Ueber die verschiedene Wirkung gewisser äusserer Einflüsse auf verschieden gefärbte Tiere.

[80]) Nach Kreutzer sind die befallenen Tiere meist orientalischen Ursprungs. Die Erblichkeit der Melanose bei diesen Tieren ist durch Brugnone, Prinz u. A. dargethan.

Gohier*) beschreibt einen Fall, wo ein mit Melanose behafteter Schimmelhengst die Krankheit auf alle seine Nachkommen mit weissen Haaren vererbte, während alle, die eine andere Farbe hatten, frei blieben. Die Krankheit verbreitete sich weit in die Umgegend.

[81]) l. c. p. 21.

[82]) In Litthauen giebt es mehr weisse Hasen als graue. Trotzdem Gutsbesitzer dort graubraune Hasen aus Zuchtrücksichten viel einführen, ist doch schon die zweite Generation wieder weiss. Es sind daran wahrscheinlich auch die für die Tiere ungünstigen hygienischen Verhältnisse schuld.

*) Virchow, Die krankhaften Geschwülste.

Die geringere Widerstandsfähigkeit der weissen Rasse, welche nach obigen Angaben nicht mehr bezweifelt werden kann, erklärt auch die Resultate meiner Versuche.

Schluss.

Wenn ich den anatomischen Befund zu Rate ziehe, um durch ihn eine Erklärung für die tötliche Wirkung des Milzbrandes zu finden, so muss ich in erster Linie den geringen Bacillengehalt des Blutes und der Organe bei fast allen eingegangenen Tieren betonen. Nur bei wenigen sind die Keime in einer so grossen Zahl vorhanden, dass sie allenfalls zur Erklärung der Todesursache herangezogen werden könnten. Dann ist aber stets nur die Lunge mit ihnen gefüllt, viel weniger die anderen Organe und die pathologischen Veränderungen stehen in keinem Verhältnis zu dem Bacillengehalt.

Einerseits sind nämlich, trotz der grossen Bacillenzahl, die Veränderungen in den Lungen oft zu wenig ausgedehnt, und andererseits bei ausserordentlich wenigen Bakterien die Zerstörungen in den anderen Organen viel zu hochgradige, als dass man den Milzbrandtod lediglich aus mechanischen Verhältnissen erklären könnte. Vielmehr sind wir gezwungen, die Wirkung der Milzbrandbacillen als eine toxische anzusehen.

Wenn man den mikroskopischen Befund z. B. an Milzbrand gestorbener Mäuse berücksichtigt, so scheint ja die Auffassung, dass hauptsächlich mechanische Störungen den Tod herbeiführen, eine gewisse Berechtigung zu haben und man kann Toussaint's [83]) Meinung nicht kurz von der Hand weisen, der den Tod in „engorgement" der Gefässe und Embolien bedingt sieht. Pasteur hielt zwar diese Erklärung für nicht ausreichend und glaubt die Todesursache in Sauerstoffentziehung suchen zu müssen.

Auch Cornil und Babes neigen mehr einer chemischen Wirkung zu und glauben, dass das Blut möglicherweise toxische Substanzen entwickelt.

Chauveau[84]) hat in der That raschen Tod eines vaccinierten algerischen Hammels herbeiführen können, dem er 100 gr Blut eines milzbrandigen Hammels einspritzte.

Bouchard nimmt gleichfalls Giftwirkung an, wenn er mitteilt, dass Injection sterilisierter Milzbrandkulturen die subkutane Milzbrandimpfung begünstigt oder gar erst ermöglicht.

[83]) Cornil et Babes, Les bactéries. Paris, Félix Alcan, éditeur, 1890. p. 218.

[84]) Cornil et Babes, Les bactéries.

Arloing[85]) erzeugte mit keimfreiem Filtrat von Milzbrand-bouillonkulturen bei jungen Lämmern schwere Vergiftungserscheinungen, ja sogar den Tod; Hammel waren weniger empfindlich; Hunde bekamen schwere Störungen der Respiration und des Herzens, wenn ihnen das Doppelte der für ein Lamm tödtlichen Dosis injiciert wurde. Kaninchen, welche gegen das Gift viel resistenter sind, kann man durch intravenöse Injection grosser Dosen töten.

Wyssokowitsch[86]) sieht die Milzbrandwirkung hauptsächlich bedingt durch eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Zellen des Organismus und zwar in erster Linie durch die giftigen Milzbrandprodukte selbst.

Lubarsch[87]) und Frank[88]) schreiben gleichfalls den Stoffwechselprodukten eine sehr wichtige Rolle zu. Sie zeigten, dass die Milzbrandbacillen erst dann ins Blut von Meerschweinchen und Kaninchen übergehen, wenn durch lokale Erzeugung von Stoffwechselprodukten der Organismus so geschädigt ist, dass die bactericide Eigenschaft des Blutes vernichtet ist.[89])

Auch an Versuchen fehlt es nicht, die Toxine des Milzbrandes chemisch darzustellen.

Während Nencki[90]) aus Milzbrandkulturen, die auf gewöhnlichen Nährböden gewachsen waren, Toxine nicht isolieren konnte, teilt Hoffa[90]) mit, dass er ein Alkaloid gewonnen habe, welches beim Versuchstier Temperaturerhöhung, Dyspnoe und Tod erzeugte. Die dazu verwendeten Culturen waren auf einem sterilisierten Fleischbrei gezüchtet.

Baumgarten[91]) machte aber bereits darauf aufmerksam, dass das Toxin möglicherweise dem Nährboden zu verdanken sei, ein Einwand, der um so mehr an Berechtigung gewinnt, da Hoffa angiebt, dass die durch diese Toxine erzeugte Krankheit mit der gewöhnlichen Form des Milzbrandes wenig Aehnlichkeit habe.

Auch die Resultate Marmé's,[92]) der in Flügge's Institut

---

[85]) Archiv de Médecine expérim. et d'anat. pathol. 1890 p. 43.

[86]) Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig, Vogel 1886.

[87]) Lubarsch, Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. S. 135—137.

[88]) Frank und Lubarsch, Zur Pathogenese des Milzbrandes. Zeitschrift für Hygiene. X., p. 277.

[89]) Gamalia, Sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants. Annales de l'Institut Pasteur, 1888. p. 232.

[90]) Hoffa, Die Natur des Milzbrandgiftes. 1886. p. 23. p. 49.

[91]) Baumgarten, Patholog. Mykologie. p. 463.

[92]) Flügge, Die Mikroorganismen, Leipzig, Vogel 1886, p. 457. p. 464.

mit Massenkulturen von Milzbrand arbeitete und keinerlei Toxine zu isolieren vermochte, bestärken diese Bedenken.

Es ist ja bereits aus zahlreichen Beobachtungen festgestellt, dass die Constanz und Specificität der Stoffwechselprodukte[92]) nicht eine Eigenschaft der Bakterien ist, die sie auf jedem beliebigen Nährboden erzeugen können. Sie sind darum auch nicht im Stande, auf jedem Nährboden alle die Stoffe zu liefern, zu deren Produktion sie überhaupt befähigt sind, sagt Flügge, sondern viele Produkte setzen ganz bestimmte, zum sonstigen Leben des Pilzes nicht unbedingt nötige Stoffe voraus.

Flügge machte z. B. auf die verschiedenen Pigmentbildungen seitens einiger Bakterien und auf Gährungserscheinungen auch nur bei gewissen Nährböden aufmerksam. Die Constanz dieser Erscheinungen pflegt eine solche zu sein, dass sie z. B. beim bacterium coli[93]) schon als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen worden ist. Einen ähnlichen Einfluss des Nährbodens nehmen Martinotti und Tedeschi[94]) für ihre Impfungen in die Nervencentra in Anspruch. Es ist auch nicht unwahrscheinlich, dass der specifische Tierkörper als Nährboden eine sehr wichtige Rolle spielt.

In der neuesten Zeit liegen nun noch eine Reihe Mitteilungen vor, welche die aus Milzbrandkulturen isolierten Stoffe chemisch genauer definieren.

Hankin[95]) isolierte toxische Substanzen, die er als Albumosen erkannte; besonders giftige erhielt er aus alten Culturen. Sie töten Mäuse und Meerschweinchen mit analogen Erscheinungen, wie der Milzbrand; in kleinen Dosen verwendet, üben sie vaccinierende Wirkung aus und schützen gegen nachfolgende Impfung mit Bacillen oder mit Milzbrandalbumose.

Aehnliche Körper isolierte auch Landi[96]) aus Culturen und Blut milzbrandgestorbener Tiere, nämlich Eiweisskörper, die einer zwischen den Albuminoiden und Alkaloiden liegenden Gruppe einzureihen wären; sie krystallisieren, sind aber weder toxischer noch vaccinierender Natur. Eine von drei verschiedenen Basen, welche er weiter aus Milzbrandblut isolieren konnte, wirkt toxisch, indem sie bei Mäusen Spasmus und Coma erzeugt und sie rasch tötet.

---

[92]) Flügge, Die Mikroorganismen, Leipzig, Vogel 1886, p. 457, p 464.

[93]) Smith, Theobald, Zur Unterscheidung zwischen Typhus- und Colonbacillus. Centralbl. f. Bact. 1892. p. 367.

[94]) Centralblatt für Bacteriologie. X. No. 17. p. 1891.

[95]) Britisch. med. 1889. p. 810.

[96]) Landi, Sur les substances toxiques produites par la bactéridie charbonneuse. Le bulletin méd. 1891. No. 80.

Gleichfalls verhältnismässig ungiftige Eiweisskörper und eine giftige Base konnte Martin[97]) darstellen, wenn er Milzbrandbacillen in einer den Körperflüssigkeiten ähnlichen Lösung gedeihen liess. Er fand dann neben fiebererregenden Albumosen (einer Proto- und einer Deutero-Albumose) eine basische Substanz, Anthraxalkaloid, welches toxisch wirkt. Dieselben Substanzen gewann er auch aus der Oedemflüssigkeit, dem Blut und der Milz eines an Milzbrand gestorbenen Menschen und von milzbrandgestorbenen Meerschweinchen und Schafen. Beim Menschen fanden sich die Stoffe auch im Harn.

Lauten diese Angaben noch zu verschieden, um die Frage nach der Existenz eines Milzbrandgiftes und nach seiner Beschaffenheit schon jetzt zu beantworten, so zwingen dennoch die Befunde bei den an Milzbrand eingegangenen Ratten zur Annahme eines solchen.

Es ist einmal die Thatsache, dass bei einer verhältnismässig geringen Zahl von Bacillen ausgedehnte Zerstörungen in inneren Organen gefunden werden, die für eine solche Auffassung spricht und zweitens der ungleiche numerische Gehalt an Mikroorganismen in den einzelnen Organen.

In den Lungen, wo die Keime am zahlreichsten vorhanden zu sein pflegen, müssen sie einen relativ günstigen Nährboden getroffen haben; aber trotz ihrer Anwesenheit sind die pathologischen Veränderungen hier verhältnismässig geringe und nur in den Fällen, in denen recht wenige gefunden werden, zeigen sich gerade stärker ausgesprochene pneumonische Erscheinungen.

Viel ungünstigere Lebensbedingungen muss die Leber bieten; obgleich sich aber in ihr meist viel weniger Keime anzusiedeln pflegen, als in der Lunge, finden wir doch recht ausgedehnte Veränderungen des Parenchyms bis zur teilweisen Zerstörung desselben.

Während die Veränderungen in den Glomerulis der Nieren, in denen grössere Mengen von Bacillen gefunden werden, lediglich in einer mehr oder weniger starken Kernproliferation bestehen, sind dagegen die Glomeruli, in denen Bakterien nicht oder nur spärlich angetroffen werden, hochgradiger verändert; die Gefässschlingen sind undeutlich, kernarm, in hyaliner Degeneration.

In den Harnkanälchen endlich, welche Bakterien nie beherbergen, finden wir die allerausgedehntesten Zerstörungen des Epithels; in einem Fall, bei dem das Tier nur wenig Bakterien eingeimpft erhalten hatte (Ueberreiben einer Wundfläche mit Meerschweinchenmilz) fand sich auf weite Strecken Kernnekrose und Epitheldesquamation der gewundenen Kanäle.

---

[97]) Martin, Sidney, On the chemical pathology of Diphtheria compared with that of Anthrax, infective Endocarditis, and Tetanus (British medical Journal. 1892. March 26, April 2 and 9.) Ref. Centralblatt f. Bacteriologie XII., No. 9 p. 306.

Derselbe, a chemical examination of en case of anthrax in man. Journal of Pathol. and. Bact. by Woodhead T. I., 1. May 1892.

Die Milz endlich ist insofern das eigentümlichste Organ, als hier wohl leicht färbbare Bacillen oft in grosser Zahl vorkommen und dann auch wieder oft bei enormer Vergrösserung und hochgradiger Veränderung des Parenchyms bes. in Folge Ansammlung von Leukocyten in der Pulpa wenig oder gar keine Bacillen angetroffen werden. Es überrascht dieser Befund um so mehr, als in den vergrösserten Milzen von milzbrandigen Mäusen meist ganz enorme Mengen vorkommen. In anderen Fällen finden sich zwar stellenweise ganze Filze von Bakterien, doch sind diese dann stets sehr schlecht gefärbt und oft kaum erkennbar.

Es scheint also, als ob hier in der Milz — und derselbe Befund bot sich auch mehrfach, allerdings nicht so eklatant in anderen Organen — Bakterien in der Weise verändert worden wären, dass sie an Tinktionsvermögen verloren hätten.

Zu dieser Veränderung nun braucht augenscheinlich der Tierkörper Zeit, denn nur da, wo der anatomische Befund verhältnismässig geringfügig ist, d. h. die Processe noch frische, da finden sich Bakterien in grosser Zahl.

Solche Versuche, bei denen Tiere, welchen mit der Spritze Bakterienemulsion subkutan einverleibt war und die successive 4, 6, 10, 16, 24 und 36 Stunden nach der Impfung untersucht wurden, lassen hierüber keinen Zweifel. Bei der schon früher geschilderten raschen Resorption selbst grosser Flüssigkeitsmengen durfte angenommen werden, dass bei dieser Art Impfung die Bakterien die inneren Organe förmlich überschwemmen würden. Die mikroskopischen Bilder zeigen die Berechtigung dieses Schlusses auch in deutlichster Weise.

Injicierte ich einem Tier $^{1}/_{10}$ ccm Agarculturemulsion unter die Haut, so war ich schon nach 4 Stunden imstande, die Bacillen in den inneren Organen nachzuweisen und zwar in überraschender Zahl. Am zahlreichsten fanden sie sich in der Milz, deren Pulpa sie mit dichten Filzen durchsetzten, während die Follikel nur ausserordentlich wenige, oftmals sogar keinen einzigen enthielten, eine Beobachtung, die in analoger Weise auch von Martinotti und Barbacci[98]) gemacht ist. Ausser einer starken Lockerung des ganzen Gewebes und Durchsetzung mit zahlreichen Leukocyten finden sich ferner eine grosse Zahl von eigentümlichen, grossen, granulierten Zellen, deren Kern infolge der tiefblau gefärbten Granula nicht sichtbar ist; sie sind bald rundlich, bald mehr oder weniger nach Art wandernder Leukocyten verzogen; meist fanden sie sich in der Nähe grösserer Bluträume, doch sind sie nicht an solche gebunden, denn in der Leber und Lunge, wo diese Zellen sich ebenfalls vorfinden, liegen sie oft regellos in den Alveolarsepten. Ihrer Gestalt und Färbung nach sind es Mastzellen; merkwürdigerweise fanden sie sich in den Nieren niemals.

Während bei den in späterer Zeit gestorbenen Tieren, wie schon bemerkt, die Lunge der Sitz der grössten Zahl von Bakterien zu sein pflegt, tritt hier die Anzahl der Bakterien, die zwar nicht klein ist, gegenüber der Milz völlig in den Hintergrund. Abgesehen von einer geringen Zahl von Leukocyten, welche in den Septen sich vorfinden, sind pathologische Veränderungen in den Lungen nicht vorhanden.

In der Niere zeigt sich eine geringfügige Glomerulitis, die wohl von den zahlreichen, in den Knäuelgefässen angestauten Bacillen hervorgerufen wird. Im Ganzen ist aber die Zahl der Bacillen geringer, als in der Lunge. Zwischen den Harnkanälchen finden sie sich gleichfalls in recht

[98]) Fortschritte der Medicin 1891.

beträchtlicher Zahl; in den Kanälchen selbst habe ich mit Sicherheit nie solche gefunden. Die Epithelveränderungen in den Kanälchen fehlen noch fast ganz; nur an einer circumscripten Stelle fand sich Desquamation. Auch in der Leber sind, abgesehen von einer nicht sehr hochgradigen Zerklüftung des Organs durch Bildung von Hohlräumen (Oedem) die pathologischen Veränderungen geringe. Bacillen liegen interstitiell, doch in mässig reichlicher Zahl.

Nach 6 Stunden hat sich das Bild schon geändert.

Während in der Leber, der Lunge und der Niere der Bacillengehalt nur wenig grösser geworden ist, scheinen die interstitiellen und parenchymatösen Erscheinungen ausgeprägter. Interstitiell sind überall mehr Leukocyten zu finden; besonders in den Spalten zwischen den Harnkanälchen, die oft erweitert sind, liegen ganze Häufchen zwischen freien Bacillen; oft sind auffallend viel Leukocyten in der Nachbarschaft von 2 oder 3 Bacillen und umgekehrt.

Die Glomerulitis ist stärker geworden; am Kapselepithel ist im Ganzen selten Wucherung zu sehen; der Glomerulus bildet ein unregelmässiges Aggregat von Kernen; an diesen veränderten Stellen finden sich aber zumeist nur wenig Bacillen; viel mehr dagegen an den Stellen mit mässiger Glomerulitis.

Die Zellen der Leber können schon hochgradig vacuolisiert sein, während in der Niere pathologische Veränderungen noch fehlen In der Lunge finden sich gleichfalls noch die Verhältnisse, wie 2 Stunden vorher; die Bacillen jedoch beginnen schon eigentümliche Veränderungen einzugehen, wie sie sich hochgradiger noch an der Impfstelle vorfinden.

Neben gut gefärbten Exemplaren liegen nämlich auch solche, die nur stellenweise tingiert erscheinen, während andere besonders an den Enden leicht aufgequollen sind und einzelne endlich jene auch von Czaplewski beschriebenen „Hüllen" zeigen.

Noch frappanter ist das Bild der Milz. Der Bacillengehalt ist in den zwei Stunden geradezu ein ungeheurer geworden; aber immer noch finden sich die dichten Filze von Bacillen nur in der Pulpa, in den Follikeln dagegen nur ganz vereinzelte. Während nun eine grosse Zahl der Bacillen gut gefärbt erscheint, treten inselweise ganze Bezirke auf, in denen sie die Farbe nur noch in ihren äussersten Schichten aufgenommen haben, so dass sie ausserordentlich schwer erkennbar werden; an anderen endlich finden sich die schon an den Bakterien der Lunge beschriebenen Degenerationen.

Ich müsste mich viel wiederholen, wollte ich nun die Veränderungen in den Organen nach 10 Stunden beschreiben und ich beschränke mich deshalb auf den Befund bei einer weissen Ratte, die sofort nach dem in 16 Stunden erfolgten Tode seciert wurde.

In der Milz ist der Gehalt an Bacillen auch jetzt noch ein sehr grosser; während sich aber vorher noch strichweise sehr gut gefärbte zeigen, sind jetzt alle gleichmässig abgeblasst und bieten die schon mehrfach beschriebenen Formen der Degeneration, Verquellung, Vakuolisierung und ungleichmässige Färbung. Die Pulpa ist auch jetzt noch ihr Hauptsitz, doch ist sie in Folge einer durchsichtigen Exsudation zerklüftet und zerrissen. Oft liegen die Zellen derselben deshalb ganz isoliert, getrennt durch zahlreiche Leukocyten. Das retikuläre Gerüste tritt in Folge dieser Zerklüftung oft deutlich zu Tage, wie wenn die Zellen ausgeschüttelt wären. Ein grosser Theil dieser Räume enthält zahlreiche rote Blutkörperchen. Die Follikel, welche sehr gut abgegrenzt erscheinen, enthalten keine

Bacillen; nur wenn durch die Exsudation der Pulpa auch sie zerrissen sind, werden in dem Exsudat mitunter Bakterien angetroffen.

Die Malpighi'schen Körperchen der Niere sind oft stark durch feinkörniges Exsudat ausgedehnt; finden sich in ihnen zwar noch reichlich Bacillen, so sind sie doch sehr degeneriert. Die Epithelien zeigen bereits durch Vakuolisierung den Beginn von Entartung.

In der Leber sind die Bacterien gleichfalls nur schlecht gefärbt; in den Gefässen finden sich oft sehr viel gleichzeitig mit zahlreichen Leukocyten; diejenigen, welche sich in den Vacuolen zwischen den Leberbälkchen vorfinden, sind nicht selten in Teilung begriffen.

In der Lunge sind die Gefässe der Septen strotzend gefüllt und enthalten Bacillen, die meist recht gut gefärbt sind; einige sogar auffallend schön tingierte sitzen nesterweise im Epithel kleiner Bronchien. Abgesehen von einigen nekrotischen Epithelien finden sich keine weiteren pathologischen Veränderungen.

Wie gezeigt worden, sind schon wenige Stunden nach der Infektion in den inneren Organen zahllose Bakterien vorhanden, welche augenscheinlich lebhaft sich vermehren; sonstige pathologische Prozesse sind zu dieser Zeit kaum angedeutet. Aber schon bald danach treten eigentümliche Degenerationsprozesse und zwar in den meisten Organen zunächst an einer geringen Zahl von Keimen auf, in der Milz jedoch sofort an zahllosen Bacillen. Je mehr von diesen zu Grunde gehen, desto mehr nehmen die sonstigen pathologischen Veränderungen zu; dauert die Erkrankung länger und sind dann Bakterien daselbst fast kaum mehr mit dem Mikroskop nachweisbar, so kann es stellenweise zur völligen Nekrose des Organs kommen. Eine Ausnahme macht die Lunge, in der Bakterien stets in allen Phasen der Erkrankung am zahlreichsten und am sichersten nachzuweisen sind.

Da nun gleich Anfangs nach der Injektion, wo der Tierkörper, von Bakterien förmlich überschwemmt ist, die Ratten sich sehr wohl befinden und meist erst ganz kurze Zeit vor dem Tode Krankheitserscheinungen zeigen, zu welcher Zeit die Bakterien kaum noch oder wegen ihrer weit vorgeschrittenen Degeneration schwer nachzuweisen sind, so werden wir zu der Annahme gezwungen, dass bei Ratten nicht ausschliesslich die excessive Wucherung der Bacillen durch mechanische Ursachen den Tod herbeiführen kann, sondern, dass im Körper derselben gleichzeitig mit der Vernichtung einer grossen Zahl von Bacillen, sei es durch Veränderung der Körperbestandteile, sei es durch andere Einflüsse, z. B. Stoffwechselprodukte, Giftstoffe auftreten, welche schädigend und störend auf die Organbestandteile einwirken.

Da sich nun nach 8 und mehr Tagen, selbst nach dem Tode stets noch Bakterien entweder mikroskopisch oder doch wenigstens

stets culturell nachweisen lassen, so hat meiner Ansicht nach die Auffassung Berechtigung, dass die schädigenden Stoffe Stoffwechselprodukte der Milzbrandbakterien sind und dass im Rattenkörper ein ähnlicher Prozess vor sich geht, wie in der Cultur: Vernichtung älterer Individuen unter dem Einfluss der Stoffwechselprodukte.

Gleichzeitig müssen aber den einzelnen Organen ganz besondere Fähigkeiten in ihrem Verhalten diesen Giftkörpern gegenüber zukommen, wie wir wenigstens aus den mikroskopischen Befunden schliessen dürfen. Während in der Leber und ganz besonders der Lunge sich stets die meisten Keime vorfinden, sind in der Milz schon kurze Zeit nach der Infektion kaum solche nachzuweisen. Es zwingt dies in der That zu dem Schlusse, dass den einzelnen Organen besondere Fähigkeiten zukommen und dass die Immunisierung nicht etwa in einem über den ganzen Körper verbreiteten Element gesehen werden kann, wie z. B. den Leukocyten, denen ja in jedem Organe gleiche Rechte den Bakterien gegenüber zustehen müssten, falls die Körperzellen gegen diese völlig machtlos sein sollten. Es müssen vielmehr die Zellen jedes einzelnen Organs selbst den Kampf führen, und zwar geschieht dies augenscheinlich durch chemische Produkte, welche auf chemischem Wege die Stoffwechselprodukte zu neutralisieren versuchen. In der Lunge besonders und auch in der Leber geschieht dies in ausgedehntester Weise und da finden dann auch die Bakterien, weil sie durch ihre eigenen Produkte nicht gehindert werden, Gelegenheit zur Weiterwucherung, so lange, bis durch die fortwährend notwendig werdenden chemischen Vorgänge die Zellen erschöpft, dem Kampfe unterliegen.

Ausser dieser Fähigkeit hat aber zweifellos der Tierkörper noch eine andere, sich der Eindringlinge zu erwehren. Es ist sicher kein Zufall, dass der Milz (und den verwandten Lymphdrüsen) die Eigenschaft zukommt, bei Infektionskrankheiten zu hypertrophieren. Diese Hypertrophie halten die Mehrzahl der Autoren durch eine Zunahme teils des bindegewebigen Stützapparates, teils der Pulpazellen bedingt. Wenn nun für den Milzbrand der Ratten diese beiden Punkte wahrscheinlich auch zutreffen, so muss ich doch hier noch auf eine besondere Erscheinung aufmerksam machen, welche die so akute Vergrösserung ungezwungen erklärt, nämlich auf die schon vielfach erwähnte Lockerung des ganzen Organs durch ein seröses Exsudat, wie es ähnlich, nur in geringerem Grade, die Leber zerklüftet. Mit dem Auftreten dieses Exsudates nun tritt gleichzeitig jene schon oft erwähnte massenhafte Vernichtung von Milzbrand-

stäbchen ein. Es scheint also dieses Exsudat chemische Agentien zu besitzen, welche Keime zerstören; denn obgleich Leukocyten in diesem Erguss zu finden sind, sieht man sie nie aktiv an der Vernichtung derselben beteiligt. Nun findet sich bei den Rattenmilzen noch die eigentümliche Erscheinung, dass dieses Organ bei dem Fleischfresser viel weniger zu hypertrophieren pflegt, als bei den Brodfressern. Das Exsudat, welches erst die Ursache der Vergrösserung ist, wird in der Milz der Fleischfresser in der Regel vermisst. Trotz diesem Mangel aber findet man nur ausserordentlich selten in den Milzen der Fleischfresser Bakterien; mit anderen Worten: es erlangt die Milz der Brodfresser durch ihre Fähigkeit zu hypertrophieren eine Eigenschaft, die der Milz von Fleischfressern von vornherein eigen ist, die also in den Zellen dieses Organs vorhanden sein muss; deshalb dürfte der Schluss berechtigt sein, dass an der Bildung und Zusammensetzung des Exsudates in der Milz der Brodfresser die Organzellen betheiligt sind.

Diese Anschauung erhält eine wesentliche Stütze durch die Ergebnisse der Untersuchungen Hankins[99]), der in den Milzen der Fleischfresser mehr von jenem schützenden Eiweisskörper fand, als in denen von Brodfressern. Da durch diesen Körper dem Organ der Fleischfresser ein so kräftiger Schutz Milzbrandkeimen gegenüber verliehen ist, so reichen die daselbst vorhandenen grösseren Vorräte an Abwehrstoffen schon an und für sich aus und es bedarf nicht erst einer Neubildung solcher durch die Wucherung der Gewebselemente.

Diese Beobachtungen über das Verhalten der einzelnen Organe gegen die Infektion stehen in der Litteratur nicht vereinzelt da. v. Kurlow[100]) fand, dass entmilzte Tiere schneller der Milzbrandinfektion unterlagen, als normale, während er für andere Infektionen eindeutige Resultate nicht erhielt und deshalb zu dem aus seinen Befunden meines Erachtens nicht berechtigten Schlusse kommt, dass im allgemeinen der Milz keine grosse Bedeutung als Kampforgan zukommt.

Die Untersuchungen Montuori's[101]) ergaben dagegen gerade eine sehr grosse Bedeutung dieses Organes; denn Blut

---

[99]) Hankin, Ueber den Ursprung und Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralblatt f. Bact. u. Par. 1892. XII.

[100]) v. Kurlow, Ueber die Bedeutung der Milz im Kampfe mit den ins Blut eingedrungenen Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene. IX. 1889.

[101]) Montuori, Influenza dell' ablazione della milza sul potere microbicida del sangue. Estratto dal Rend. della R. Accademia delle Scienze Fisicke e Mat. 1892. VII.

entmilzter Tiere verlor einige Zeit nach der Exstirpation gewissen Infektionserregern gegenüber seine baktericide Kraft, welche es vorher besessen hatte, und auch Tizzoni und Cattani[102]) fanden für den Tetanus, dass der Milz ein grosser Teil an der Immunisierung zufällt, sei es durch direkte Bildung der immunisierenden Substanz, sei es durch Vernichtung der injicierten Bakterienprodukte.

Die Behauptung, dass nicht der Milz allein, sondern auch anderen Organen Fähigkeiten zukommen, die sie zum Kampf gegen die Infektionserreger befähigt machen, steht auch nicht in der Litteratur vereinzelt da.

Grammatschikoff,[102]) welcher von der Lunge aus Infektion niemals bei Versuchstieren erzeugen konnte, schliesst daraus auf eine besonders feindliche Wirkung des Lungengewebes gegen Milzbrand, eine Beobachtung, die sich übrigens mit der meinigen insofern nicht deckt, als sich bei meinen Versuchen ausnahmslos die Lunge als Hauptsitz der Bakterien erwies. —

Dass die Leber und Niere durch Bildung gewisser Stoffe Bakterientoxine neutralisieren können, hat Gilbert[103]) für die Toxine des Bac. intestinalis Escherich nachgewiesen und Roger hält eine prophylaktische Wirksamkeit der Leber gleichfalls deshalb für wahrscheinlich, weil Giftstoffe aus Faeces bei Injektion in eine Vene des grossen Kreislaufes verderblicher wirkten, als bei Einführung in einen Ast der Pfortader.

Es scheinen also thatsächlich auch bei anderen Spaltpilz-Erkrankungen den einzelnen Organen gewisse Fähigkeiten im Kampfe gegen Infektionserreger zuzukommen.

Wenn ich die Impfstelle, wie schon bemerkt, nicht in jedem Falle untersucht habe, wie ich es bei der Wichtigkeit der hierbei in Frage kommenden Punkte gern gethan hätte, so ist es doch im Interesse der Vollständigkeit notwendig, die Ergebnisse dieser Beobachtungen anzuführen. Mein Augenmerk war vor allem auf die Beantwortung der Frage gerichtet, ob wenigstens bei den resistenten Tieren die Leukocyten eine Rolle im Sinne von Metschnikoff spielten oder nicht, wenn ich auch durch die negativen Befunde in den inneren Organen und ganz besonders bei dem verschiedenen Verhalten

---

[102]) Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. 1892.

[102]) A. Grammatschikoff, Zur Frage über die Bedeutung der Lungen als Eingangspforte von Infektionskrankheiten. Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen. 1892. X.

[103]) Gilbert, Die Giftstoffe der Bac. intestinalis Escherich. Société de Biologie. 25. Febr. 1893.

derselben den Keimen gegenüber etwas voreingenommen an die Beantwortung dieser Frage gehen musste.

Bei keinem der untersuchten Tiere (benutzt wurden frische und Deckglaspräparate, wie Schnitte) vermochte ich 4, 6, 15, 24 oder 36 Stunden nach der Impfung in Leukocyten eingeschlossene Bakterien zu sehen, obgleich sich weisse Blutkörperchen stets in grosser Zahl vorfanden. Das Resultat blieb sich auch ganz gleich, mochte ich wenig verdünnte Agarkultur oder Milzstückchen eines Meerschweinchens, oder endlich Hollundermarkkügelchen, die in einer kleinen eingebrannten Höhle Agarkultur enthielten, einverleibt haben.

Nach 24 Stunden waren die Bacillen schon sehr stark degeneriert; sie lagen gebogen, zerbröckelt und gequollen ausserhalb der Zellen im Gewebe. Der Beginn dieser Veränderungen ist bereits nach vier Stunden zu bemerken. Zu dieser Zeit findet man an der Impfstelle ein kleines Knötchen, welches durch Exsudation hervorgerufen ist. Das Exsudat ist von bröckeliger Beschaffenheit und enthält zahlreiche Leukocyten. Es drängt das subkutane Gewebe, dessen Bindegewebszüge selbst aufgequollen, verbreitert und, soweit sie das Exsudat durchziehen, an ihrer Oberfläche von bröckligen Gerinnungen besetzt erscheinen, auseinander. Das Exsudat und die Leukocytenansammlung erstreckt sich bis in und über die bei Ratten vorhandene oberflächliche Muskelschicht, deren Fasern dadurch mehr oder weniger auseinander gedrängt werden. Zwischen ihnen überall Leukocyten und Bacillen, die sich in dem ganzen Verbreitungsbezirk des Oedems in grosser Zahl finden. Aber nicht nur die einzelnen Muskelfasern sind von einander gewichen, sondern auch diese selbst werden weiterhin in ihre Fibrillen aufgelöst, so dass in Folge davon die ganze Faser stark verbreitert erscheint; während sonst die Mehrzahl der Fibrillen eine deutliche Querstreifung zeigt, tritt sie hier in den Hintergrund. Einige Stunden später hat der Muskel eine glasige Beschaffenheit angenommen. In dem gequollenen Gewebe liegen zahllose Bacillen in den verschiedensten Stadien der Degeneration in Gesellschaft vieler Leukocyten. Auch die Gefässe der Haut sind stark mit Leukocyten erfüllt, ohne dass man besonders viel Bacillen in den ersteren sähe. Da gleichzeitig Sporen mit eingespritzt worden waren, so wurde natürlich auch nach deren Verbleib geforscht; es war aber von ihnen mit Sicherheit nichts zu ermitteln, doch sah man oft eine sehr grosse Zahl besonders kräftiger gut gefärbter Bacillen von auffallender Kürze, die ich als ausgekeimte Sporen ansprechen möchte.

Zwei Stunden später findet man das Bild in so fern ge-

ändert, als die Degeneration der Bacillen etwas zugenommen hat; in der Hauptmasse des Exsudats trifft man jetzt aber ganz merklich weniger, als früher; dagegen sind die durch das Exsudat geschaffenen Spalten zwischen der Muskulatur der Sitz ganzer Nester recht gut gefärbter Bacillen, die von reichlichen Leukocyten begleitet werden. Ganz besonders auffallend verhalten sich aber die Gefässe; die Leukocytenansammlung in ihnen hat zweifellos abgenommen, dagegen finden sich in ihnen zahllose Bakterien, oft das ganze Lumen erfüllend. –

Der Prozess hat sich also dahin geändert, dass die Bakterien in ihrem Hautsitz, dem Oedem, sich vermindert haben und sich mehr in die peripherischen Partieen, in die Spalten der Muskulatur, zurückgezogen haben.

Erwähnen muss ich noch, dass bei diesen lokalen Prozessen sich stets eine grosse Menge von Mastzellen vorfindet.

Untersucht man die Impfstellen nach 24 Stunden, so findet man wohl noch Exsudat und eine starke Leukocytenansammlung, von deutlich gefärbten Bacillen aber ist mit Sicherheit nichts mehr zu sehen. Fädige Gebilde, die ich als hochgradig degenerirte Milzbrandbacillen ansprechen muss, sind an Stelle der früheren Bacillen vorhanden. Zum sicheren Auffinden der Impfstelle habe ich Hollundermarkkügelchen eingeführt, denen in eine eingebrannte kleine Höhle das Agarmaterial eingestrichen war. Dann zeigte sich zwar der ganze Hohlraum, überhaupt der ganze Hollunder durchsetzt mit zahllosen Leukocyten, von Bakterien aber war auch hier mit Sicherheit nichts mehr nachzuweisen. Erst in dem benachbarten Gewebe fanden sich solche, welche etwa dieselben Verhältnisse, wie sie sich 6 und 10 Stunden nach der Impfung vorfinden, zeigten, nämlich zwischen den Muskelbündeln zahllose mehr oder weniger gut erhaltene Keime und zwischen und unter ihnen ebenso massenhafte Leukocyten.

Die Erscheinungen an der Impfstelle sowohl, als in den inneren Organen sind demgemäss ganz analoge.

Gleichzeitig mit einer anfänglichen Wucherung der injicierten Keime entstehen sowohl an der Impfstelle, wie in den Organen Oedeme, in denen sich die löslichen Stoffwechselprodukte der Milzbrandbakterien vorfinden.

Augenscheinlich wirken diese nun allein oder mit Hilfe anderer Faktoren schädigend auf die Bakterienwucherung ein; denn unter Degenerationserscheinungen verschwinden massenhafte Bakterien. Die gleichen Schädlichkeiten beeinflussen auch die Körperzellen und Körpersäfte, und wenn diese auch schon von Anfang an der Invasion der Pilze wenig Widerstand ent-

gegensetzten — denn die Keime vermehren sich ja zu Anfang — so wird ihnen jetzt der letzte Rest dieser Fähigkeit genommen. Das eigentümliche Verhalten der inneren Organe in der Vernichtung der Bakterien lässt nicht zu, die Zerstörung der Keime, als durch ihre Stoffwechselprodukte allein herbeigeführt, anzusehen. Vielmehr müssen wir einen zweiten Faktor hinzuziehen und der könnte durch die Körperflüssigkeiten oder durch die Körperzellen, oder durch beide zugleich gegeben sein. Die Körperflüssigkeiten nun, glaube ich, kann man füglich ausschalten. Einmal wechselt die Zusammensetzung dieser beständig im Organismus und sie müssten Zeit finden, ihre baktericide Kraft wiederzuerlangen; denn die Ratte ist kurze Zeit nach der Injektion, wie wir aus ihrem Verhalten schliessen können, nicht wesentlich erkrankt. Zweitens aber steht einer solchen Auffassung das spezifische Verhalten der einzelnen Organe entgegen. Denn wenn es vielleicht auch chemische lösliche Produkte sind, die an diesen Orten zur Geltung kommen, so sind diese doch in letzter Instanz durch Zellthätigkeit dieser betreffenden Organe gebildet und in der Lebensthätigkeit der Zellen müssen wir demgemäss das eigentliche immunisierende Prinzip sehen.

Die Resultate meiner Versuche sind, kurz zusammengefasst, folgende:

1. Ratten sind gegen die Milzbrandimpfung in sehr verschiedenem Grade empfänglich; es giebt Stämme mit einer hochgradigen Empfänglichkeit, unter denen jedoch Exemplare mit einer ganz unerklärlichen individuellen Immunität vorkommen.

2. Durch geeignete Zuchtwahl wird es möglich, sehr resistente Ratten zu züchten. Nach allgemein biologischen Grundsätzen ist es stets wahrscheinlicher, resistentere Stämme zu erhalten, indem die schwächeren Individuen erliegen. Dies ergab auch der benützte Stamm, der etwa 1 Jahr nach Abschluss der Versuche fast nur aus resistenteren dunklen Tieren besteht.

3. Die dunklen Rassen sind resistenter, als die weisse.

4. In der baktericiden Kraft des Rattenserums, welche nach Behring allen Ratten zukommt, kann man nicht die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand sehen, da diese Eigenschaft des Blutes nicht mit dem verschiedenen Resistenzgrade der Tiere wechselt (Metschnikoff.)

5. Der Rattenorganismus besitzt thatsächlich baktericide Eigenschaften, welche, wie es scheint, durch die Stoffwechsel-

produkte der Milzbrandbakterien zur Wirkung ausgelöst werden. Das immunisierende Prinzip scheint nicht an das Serum gebunden, sondern Produkt der Körperzellen zu sein.

6. An der Immunität haben vielleicht auch die Leukocyten Anteil, doch wahrscheinlich nicht in dem Sinne Metschnikoff's, sondern nur in der Weise, wie die anderen Zellen des Körpers, d. h. indem sie nicht sowohl durch morphologisch sichtbare, als vielmehr durch chemische Prozesse sich an der Vernichtung der Milzbrandstäbchen beteiligen.

Für eine solche Auffassung spricht wenigstens einerseits die ständige sehr zahlreiche Ansammlung von Leukocyten, besonders an der Impfstelle, aber auch in den inneren Organen, bei gleichzeitiger Anwesenheit sehr vieler, oft schon erheblich degenerierter, aber stets freier Bacillen, andererseits eine Beobachtung, wie sie Hankin[101]) an Leukocyten der Rattenmilz gemacht hat.

Weitere Untersuchungen mögen entscheiden, wie weit diese Auffassung in den Arbeiten Hankin's eine Stütze findet, welcher in den Leukocyten zwar Kampforgane des Körpers gegen die Infektion sieht, doch nicht durch „ihre Fressthätigkeit", sondern durch die Gegenwart eosinophiler Körnchen, welche die bakterientötenden Stoffe auf chemischem Wege absondern, ein Vorgang, den er sogar unter dem Mikroskop beobachten zu können glaubt.

Zum Schluss will ich nicht unterlassen, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Eberth, für die Ueberlassung des Materials und für die ausserordentlich hilfreiche Unterstützung bei der Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

---

[104]) Hankin, E. H., Ueber den Ursprung und Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralblatt f. Bact. u. Par. 1892. XII. No. 22.

Druck von Albert Koenig in Guben.